

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE **162**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul NICO

Né le 20 Octobre 1906, à ISSENHEIM (Haut-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

SUR LA PRIMO-INFECTION
TUBERCULEUSE
DE L'ADULTE

Président : Monsieur R. DEBRÉ, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul NICO

Né le 20 Octobre 1906, à ISSENHEIM (Haut-Rhin)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

SUR LA PRIMO-INFECTION
TUBERCULEUSE
DE L'ADULTE

Président : Monsieur R. DEBRÉ, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1934

Boyon

G. ROUSSY.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.	FEY	Urologie.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GALLIARD	Parasitologie.
BERNARD Et. ...	Pathologie médicale.	GASTINEL	Bactériologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
BROCC	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART	
BULLIARD	Histologie.	D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
CHABROL	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
DONZELOT	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.



MM.

HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT- DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SEZARY	Dermatologie et syphillographie.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur) .	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT.....	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU- LEMAIRE....	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
CHIRAY	
DUVOIR	
BASSET	
HEITZ-BOYER .	} Clinique chirurgicale
MOCQUOT	
SCHWARTZ	

MM.

GUENIOT	} Clinique obstétricale.
LE LORIER.....	
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MES COUSINS M. ET MME A. V. MELLANO

A CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Qui a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*En témoignage respectueux de notre
reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN TROISIER

Professeur agrégé de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Qui nous a fait l'honneur de nous
confier ce sujet de thèse, en témoignage
de notre respectueux attachement et de
notre dévouée reconnaissance pour la
bienveillance avec laquelle il nous a
accueilli dans son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE BARIETY
Médecin des Hôpitaux de Paris

En gage de notre respectueuse gratitude pour les conseils qu'il nous a donnés et l'intérêt qu'il nous a porté en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR
TULLIO DE SANCTIS MONALDI

*Pour son éminente collaboration.
Notre très sincère reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR CADENAT
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO
Professeur de Clinique chirurgicale
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
Professeur de Clinique thérapeutique médicale
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC
Professeur de Pathologie médicale
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR HEITZ-BOYER
Professeur agrégé de Pathologie chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE
Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GUÉNIOT
Professeur agrégé de Clinique obstétricale
Accoucheur de l'Hôpital de la Charité

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. STÉVENIN
Médecin de l'Hôpital Beaujon

A MONSIEUR LE PROFESSEUR APERT
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN QUÉNU
Professeur agrégé de Pathologie chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux, et de l'Hôpital N.-D. de Bon-Secours

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES RICHARD
Chef du service de Radiologie et de Radiumthérapie
à l'Institut Pasteur

INTRODUCTION

La primo-infection tuberculeuse, chapitre important dans le vaste domaine de la phtisiologie, a été très étudiée chez le nourrisson et les enfants. D'importants travaux y ont été consacrés depuis longtemps.

Qu'en est-il chez l'adulte? Nous nous trouvons ici sur un terrain singulièrement plus mouvant et plus inexploré. A vrai dire, en dehors d'études faites sur les races noires pendant la dernière guerre surtout, nous possédions encore jusqu'à ces dernières années, peu de documents sur les allures que revêt la première atteinte de l'infection bacillaire. Ceci vaut surtout pour l'adulte blanc de nos contrées.

Cet état de choses est dû en partie à ce fait que ces formes initiales de l'adulte blanc n'étaient considérées longtemps que comme des exceptions rarissimes au dogme communément admis de la bacillisation quasi unanime de l'âge dès la puberté.

Nous verrons que beaucoup de ces formes initiales passent tout simplement inaperçues. A part quelques observations éparses dans la littérature, c'est dans ces dernières années seulement qu'on a commencé à étudier systématiquement le comportement de l'adulte de nos pays vis à vis de l'invasion bacillaire. En ce disant, nous faisons surtout allusion à la contribution marquante des auteurs scandinaves.

Dans ce travail, à l'occasion de quatre observations recueillies à l'hôpital Beaujon, dans le service de no-

tre maître, M. le Professeur agrégé Jean Troisier, nous nous efforcerons d'exposer l'état actuel de cette question.

Nous verrons ainsi successivement dans une première partie, la propagation générale de l'infection bacillaire avec les méthodes qui ont permis ces recherches, puis, après une esquisse rapide des formes des races colorées, nous verrons dans une deuxième partie, en quoi — et peut-être pourquoi — le comportement en diffère chez les adultes blancs des pays civilisés. Nous insisterons particulièrement sur la forme de typhobacillose « bénigne » avec érythème noueux (J. Troisier) que nous avons observée. Nous terminerons par les considérations d'hygiène sociale qui découlent de ces faits.

Enfin, dans une troisième partie, nous donnerons nos observations personnelles, suivies de courts commentaires.

Avant d'aborder notre exposé, nous voulons exprimer notre reconnaissance à notre maître, M. le Docteur Jean Troisier, dont nous avons eu l'honneur d'être pendant plus de deux ans l'élève, qui, n'ayant jamais cessé de nous prodiguer des marques de sa bienveillance, nous a inspiré le sujet de ce travail. Nous serions heureux qu'il voulût bien en considérer la modeste réalisation comme un trop faible témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse affection.

Nous tenons à dire également notre gratitude à M. le Docteur M. Bariéty, qui nous aida de ses conseils précieux.

A M. le Docteur T. de Sanctis Monaldi.

A tous ceux enfin de nos collègues et amis qui, à des titres divers, ont facilité notre travail, nous adressons nos remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

I. — L'ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE L'INFECTION BACILLAIRE

Les travaux innombrables des phthisiologues consacrés dès la fin du siècle dernier à l'évolution de la tuberculose ont abouti à un certain nombre de principes généraux que nous exposerons tout d'abord.

1) LA TUBERCULOSE EST UNE MALADIE CONTRACTÉE DANS LE JEUNE AGE. — C'est à v. Behring que nous devons cette notion que l'infection bacillaire, dans nos pays civilisés prend son début lointain dans l'enfance. Le premier contact de l'homme avec le bacille de Koch a lieu dès les premières années, voire les premières semaines de sa vie. Les différentes manifestations tuberculeuses de l'adulte ne sauraient plus être considérées, dès lors, que comme un début clinique apparent, comme l'aboutissant d'une longue phase de bacillisation demeurée plus ou moins latente, dont le début réel, bactériologique, remonte à la lointaine enfance. L'organisme de l'enfant est en effet particulièrement réceptif vis à vis du bacille de Koch, un contact

infectant très éphémère, d'une durée de quelques minutes, pouvant suffire à la tuberculisation. (L. Bernard-R. Debré).

2) LA TUBERCULOSE SE PROPAGE PAR CONTAGION. — La voie même de cette infection a inspiré de nombreuses recherches, tant en France (Calmette, Chaussé etc...), qu'en Angleterre (travaux de la Royal commission on tuberculosis, et spécialement Stanley Griffith), et en Allemagne (Flügge, Bruno Lange, etc...). Pour v. Behring, Calmette et ses élèves, l'infection tuberculeuse se ferait par la voie digestive. C'est principalement par le lait que l'enfant se contamine, à la faveur de la grande perméabilité de la muqueuse intestinale dans les premiers jours de la vie. Puis vint la théorie des particules salivaires de Flügge, projetées par les tuberculeux et inhalées par les personnes de l'entourage. (Ces particules n'ont, en réalité, une grande virulence que si elles tombent directement sur une muqueuse).

Quoi qu'il en soit, la contagion est pratiquement le seul mode de transmission. Les travaux du Professeur L. Bernard et de ses élèves ont établi ce fait capital, que l'hérédité tuberculeuse, tant l'hérédité directe de graine, que l'hérédité d'un terrain prédisposant ne pouvait être retenue.

Sans doute a-t-on pu voir le bacille acido-résistant passer de l'organisme maternel au fœtus à travers un placenta lésé, mais ces faits restent la grande exception.

La notion de terrain hérédo-tuberculeux, de tares dystrophiques a été défendue par des auteurs innombrables (Landouzy, Hutinel, Hanot, Variot, Schlossmann, Beitzke etc...).

R. Debré et Lelong croient à une transmission fréquente des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant.

La découverte des éléments filtrables du virus tu-

berculeux (Fontès) est venue donner un regain d'actualité à la question de l'hérédité tuberculeuse. (Expériences de Calmette, Couvelaire, Lacomme, Valtis etc...). La possibilité de cette transmission de virus à l'enfant, en tout cas, ne doit pas prévaloir contre l'expérience clinique, qui dit qu'en général les nouveau-nés de mères tuberculeuses séparés d'elles aussitôt après la naissance et mis dans des conditions favorables, non seulement ne contractent pas la tuberculose, mais se développent normalement, comme des enfants de souche saine. On peut donc répéter la vieille sentence de Peter : « On ne naît pas tuberculeux, mais tuberculisable ».

Nous avons dit que la tuberculose de l'adulte est une tuberculose de réinfection.

Si cette réinfection peut se faire par une nouvelle contagion, un nouvel apport de bacilles venus du dehors, à doses rarement massives, mais en général minimes et répétées (infections additionnelles de Behring) ⁽¹⁾, dans la majorité des cas pourtant, tel n'est pas le mécanisme de la réinfection. Pour la majorité des auteurs, celle-ci n'est plutôt que la reviviscence des bacilles de la primo-infection (réinfection endogène) sous l'influence de facteurs divers, tant physiologiques (puberté, grossesse etc...) que pathologiques (surmenage, maladies anergisantes...) qui exaltent la virulence atténuée de ces bacilles, ou diminuent la résistance (immunité relative) que la première atteinte tuberculeuse a conférée au sujet. Un organisme qui a déjà lutté, lors d'un premier contact, avec le bacille de Koch, se comporte en effet différemment vis à vis de germes similaires nouveaux qui y ont encore pénétré, ou vis à vis de ces mêmes germes initiaux qui ne sont pas morts dans la lutte et qui ont pu récupérer

(1) On a plutôt tendance à croire aujourd'hui que ces surinjections paucibacillaires répétées sont un facteur de l'immunité persistante...

leur virulence un moment donné. C'est ce qu'exprime le terme d' *Allergie* de v. Pirquet. Cet état allergique est mis en évidence par les réactions à la tuberculine qui sont souvent le seul test tangible d'une infection tuberculeuse antérieure. La réaction tuberculinique traduit donc, chez l'individu allergique, une plus grande sensibilité à la toxine du bacille tuberculeux, hypersensibilité qui accompagne une plus grande résistance vis à vis du bacille lui-même. C'est cette « allergie » qui explique, en grande partie du moins, le phénomène de Koch: grâce à elle les nouveaux bacilles introduits dans l'organisme se trouvent cantonnés au lieu de la pénétration sans pouvoir diffuser. Il se produit une lésion caséuse par laquelle s'éliminent les bacilles. C'est là la lésion banale de la tuberculose localisée, ulcéro-caséuse chronique, tuberculose de réinfection, dont le processus est le même dans toutes les parties de l'organisme (viscères, système osseux, articulations...)

Classifications

Le polymorphisme, longtemps insoupçonné de la bacillose, a donné le jour à d'innombrables classifications, les unes purement anatomo-pathologiques, les autres basées davantage sur la clinique ou la radiologie. Leur exposé déborderait du cadre de cet ouvrage: nous nous en tiendrons à celle — biologique — de *Ranke* [295], professeur de pathologie médicale à Munich. Cet auteur a décrit à partir de 1916 sa division de l'infection bacillaire en trois stades (1), dans de nombreuses publications. L'évolution rythmée des lésions anatomo-pathologiques est conditionnée par le

(1) Dès 1907, Albrecht, puis Petruschky avaient préconisé une division en 3 stades.

degré plus ou moins grand de l'immunité antituberculeuse.

a) PHASE DE PRIMO-INFECTION. — Elle a pour substratum anatomique ce qu'il a appelé le « complexe primaire », lésion pneumo-ganglionnaire constituée par un chancre d'inoculation intraparenchymateux et par son adénopathie satellite. Biologiquement ce stade est caractérisé par l'apparition de la sensibilité tuberculinique, qui indique que le sujet a été bacillisé, et va le rester. Cette sensibilité à la tuberculine, mise en évidence par la cuti-réaction, est le témoin de l'établissement de propriétés humorales nouvelles, de l'allergie commençante. La lésion primaire a une tendance marquée à rester localisée, puis à se scléroser (Allergie sclérosante).

b) PHASE D'HYPERSENSIBILITÉ ALLERGIQUE ET DE GÉNÉRALISATION BACILLAIRE PAR VOIE SANGUINE. — L'infection diffuse à tout l'organisme. Des foyers nouveaux se créent dans un certain nombre d'organes, ou même dans toute l'économie, à commencer par les ganglions lymphatiques. Cet essaimage de bacilles se traduit par une hyperallergie considérable: l'injection de tuberculine donnera lieu à une réaction locale et focale très violente. Les lésions sont beaucoup plus étendues, à tendance caséuse à la fois exsudatives et productrices suivant la terminologie généralement employée. Cliniquement c'est la période des tuberculoses miliaires soit localisées au poumon, soit généralisées. De même les tuberculoses chirurgicales (osseuse, articulaire, rénale etc...) et les tuberculides cutanées, qui se démasqueront souvent beaucoup plus tard, ont leur origine dans ce stade secondaire.

Si le sujet a résisté à la généralisation et à la grande toxicité de ce stade, les lésions vont se localiser et tendre à la guérison. C'est le troisième stade.

c) PHASE DES LÉSIONS ISOLÉES ET LOCALISÉES. -- L'allergie décroît. L'immunité tissulaire accrue va empêcher la création de nouveaux foyers hématogènes et favoriser la localisation des lésions existantes et leur guérison anatomique par transformation fibreuse, dans les cas les plus favorables. C'est la phase de la tuberculose chronique banale.

Cette conception, exposée brièvement, a été modifiée sur quelques points par d'autres auteurs allemands. Elle a eu un retentissement énorme dès son apparition, et à l'heure actuelle, dans la littérature de langue germanique, le nom de Ranke revient fréquemment comme un leit-motiv.

Cette classification a une valeur surtout doctrinale, mais elle est considérable. L'évolution cyclique est un schéma commode qui facilite la compréhension de l'évolution de la tuberculose, comparable au cycle de cette autre infection chronique, *la syphilis*. Mais, plus encore que dans cette dernière, il ne s'agit que d'un schéma. La clinique s'accommode en effet fort mal de cadres rigides. L'évolution se faisant par transitions insensibles, il est souvent impossible de dire à quelle phase évolutive se trouve un sujet donné. D'autre part, l'évolution peut sauter la deuxième phase. Enfin, classification essentiellement biologique, il n'y est tenu aucun compte des renseignements fournis par la radiologie.

Mais n'est-il pas déjà bien beau d'avoir fourni un plan général pour l'étude difficile de l'infection bacillaire?

Nous rapprocherons de cette classification la manière de voir de L. Bernard [44-45], plus moderne à cause de la place importante qu'y occupe la radiologie. Elle constitue une interprétation pathogénique par des clichés pris en série, des notions cliniques relatives aux premiers stades de la tuberculose pulmonaire. Cette classification n'est donc pas basée sur les faits

biologiques de l'allergie. Léon Bernard distingue alors :

— *Une période primaire*, celle de la primo-infection caractérisée radiologiquement par l'image hilaire très spéciale.

— *Une période secondaire*, à laquelle correspondent sur le cliché « des tractus linéaires partant du hile et aboutissant aux réseaux en éventail, à point de départ périhilaire et d'étendue essentiellement variable ».

— *Une période tertiaire*, de surinfection, donnant des lésions plus ou moins nettement circonscrites siégeant de préférence dans la région périhilaire ou inter-cléido-hilaire, dans le lobe supérieur ou au voisinage des scissures.

Période de surinfection, elle concerne un stade où l'infection a atteint un sujet qui avait déjà été infecté antérieurement par le bacille de Koch, que cette surinfection soit d'origine endogène ou d'origine exogène, par des nouveaux bacilles venus de l'extérieur, (nouveau point différentiel d'avec la doctrine de Ranke).

La lésion initiale

Historique.

Nous venons de voir, en décrivant les différentes étapes biologiques de la tuberculose, qu'au stade de la primo-infection correspondait une lésion anatomique, toujours la même: le « complexe primaire ».

L'idée est déjà ancienne. C'est en effet dans la deuxième moitié du siècle dernier que cette notion a vu le jour. Les premières descriptions sont dues à Parrot [277] qui a bien vu les rapports étroits existant entre la lésion primaire viscérale et l'adénopathie satellite. En 1876, le Professeur Parrot, dans sa communication princeps à la Société de Biologie, formula nettement la « loi des adénopathies similaires », loi qui

depuis porte son nom. Elle est le résultat d'un nombre considérable de vérifications anatomiques, faites avec une patience inlassable, surtout sur de jeunes enfants... « dont les organes se présentent dans des conditions très favorables à l'observation... ils sont pour ainsi dire vierges... il n'est pas, à cette période de la vie d'affection pulmonaire qui ne se reflète d'une manière très nette sur les ganglions bronchiques. *Ils sont comme le miroir du poumon*, et réciproquement, *il n'y a pas d'adénopathie bronchique qui n'ait une origine pulmonaire*. Pour ce qui concerne la tuberculose en particulier, *toutes les fois qu'un ganglion bronchique est le siège d'une lésion tuberculeuse, il y a une lésion analogue dans le poumon* ». Ce foyer pulmonaire primitif a toujours été retrouvé par lui.

L'année suivante, ces notions furent exposées dans la thèse d'un de ses élèves, Hervouët.

Puis Hutinel a confirmé les travaux de son maître. Les exceptions à la loi de Parrot sont rarissimes. Cependant en Allemagne, tous les auteurs continuaient à regarder comme un dogme intangible la tuberculose primitive des ganglions bronchiques de l'enfant. Muller, élève de Bollinger affirmait encore que les germes traversent les alvéoles pulmonaires sans y créer de lésions et sont conduits dans les ganglions bronchiques. La lésion pulmonaire qui, souvent, a la taille d'une tête d'épingle, a dû échapper à leurs vérifications incomplètes. « On ne doit jamais considérer une autopsie comme terminée quand on a fait quelques incisions dans un poumon » (Parrot). Les vues de Parrot furent bientôt confirmées par Nocard (sur les bovidés).

C'est G. Kuss [209], qui fit en 1898 la première étude détaillée de la structure anatomique de la lésion primaire (lésion de Kuss). C'est la lésion primaire de la tuberculose par inhalation, la plus fréquente, lésion spéciale, silencieuse à l'examen physique, souvent tout à fait latente cliniquement, et différente à tous les

points de vue de la tuberculose pulmonaire chronique banale.

Ghon [142] enfin à partir de 1910 y consacra ses grands travaux, qui sont restés classiques, surtout dans les pays de langue allemande (lésion de Ghon).

Description anatomique.

La lésion la première en date est le foyer pneumonique intraparenchymateux (Primäraffekt). Aussitôt les voies lymphatiques sont envahies de proche en proche, et il s'y forme des métastases, surtout dans les ganglions régionaux. La taille du foyer pneumonique va de celle d'un petit pois à celle d'un grain de mil, rarement il atteint la grosseur d'un haricot. Son siège normal est le poumon pour la majorité des auteurs dont Kuss, Albrecht, Ghon... Mais ces auteurs ne nient pas la possibilité de la pénétration par la muqueuse intestinale. Assez fréquente chez le nourrisson (jusqu'à 25 p. 100. Harbitz), la voie digestive deviendrait de plus en plus rare avec le nombre des années (5 % seulement chez les adultes), encore faut-il tenir compte du fait, comme l'a fait remarquer Calmette, que la pénétration des bacilles à travers la muqueuse digestive peut ne pas engendrer de lésion anatomique visible. Dans le poumon, Ghon et Kudlich [143 ^b.] l'ont rencontré 95,9 % fois sur plus de 2.000 autopsies. Aschoff et Schirp jusqu'à 90 % des cas (dans les autres cas, la lésion était trop petite selon les auteurs). Les différents lobes sont atteints avec une fréquence variable.

Selon Ghon, la lésion siégerait, par ordre de fréquence décroissante, dans le lobe supérieur droit, le lobe supérieur gauche, le lobe inférieur gauche, le lobe inférieur droit et le lobe moyen.

Pour Ribadeau-Dumas, Debré et Rolland [303], la lésion, unique en général, siège le plus souvent dans le lobe inférieur droit, puis, par ordre de fréquence, dans

les deux lobes supérieurs, le lobe inférieur gauche, la lésion hilaire (6 %). Rarement elle siège aux sommets (1,76 % à droite et 6 % à gauche selon Ghon). Très souvent le foyer initial a son siège directement sous la plèvre, enfoncé à quelques millimètres à peine dans le parenchyme. Ce siège sous-pleural est un caractère à retenir.

Souvent également il va se loger dans le lobe inférieur, très en arrière dans la gouttière para-vertébrale. (Dans ce cas, il peut se projeter sur le cliché dans la région hilare). Unique en général (83,5 % Ghon), il peut être double (8,8 %), ou multiple (4,8 %).

EVOLUTION. — Le foyer initial a une grande tendance à la guérison. Dans la plupart des cas, après l'encapsulation, son contenu caséeux s'imprègne de sels de chaux et souvent de façon très précoce. (Ainsi Kuss a trouvé chez un jeune garçon de 11 mois un foyer complètement calcifié, Ghon, chez un enfant de 17 mois, Geipel chez une fillette de 6 mois ont trouvé des dépôts calcaires à l'intérieur d'un ganglion caséeux). Ce mode de guérison aboutit à des concrétions très dures, criant sous le scalpel à l'autopsie. A un degré ultime, les couches internes de la capsule conjonctive peuvent se transformer en cellules osseuses (métaplasie du tissu fibreux en cellules osseuses de Ribbert). Cette ossification, déjà observée comme terme ultime par Kuss, Ghon, etc..., a été particulièrement étudiée par Pollack, Bensen, Puhl. La constatation de ce tissu osseux serait pathognomonique de la lésion primaire, elle ne se voit jamais dans les lésions tuberculeuses de réinfection.

Cette guérison n'est du reste que purement anato-mo-clinique, mais nullement biologique. Ce soi-disant « tubercule de guérison » cliniquement latent, conserve en réalité une certaine virulence du fait des bacilles restés à son intérieur, comme « emmurés » à l'état de

vie ralentie, mais continuant par leur fonction d'antigènes à entretenir l'état d'allergie qui accompagnera le sujet à travers la vie, ne le quittant temporairement qu'à la suite d'une des causes particulières d'anergie. Voilà l'opinion demeurée classique.

Au lieu de guérir, la lésion initiale peut progresser soit sur place, soit donner des généralisations par voie sanguine, ou des métastases pulmonaires par voie lymphatique.

La radiologie de la primo-infection tuberculeuse.

Elle est un chapitre relativement récent, en rapports étroits avec l'existence de l'adénopathie trachéo-bronchique.

Dans ces dernières années une critique serrée de L. Bernard, R. Debré, Rist, etc., a combattu la place prépondérante qu'occupait l'adénopathie trachéo-bronchique dans l'esprit des vieux médecins surtout. Ce diagnostic ne doit se poser qu'avec une grande circonspection. Tous ses signes sont en effet des signes d'emprunt, il n'y a aucun rapport constant entre les signes fonctionnels et les signes physiques, ni entre ceux-ci et les signes radiologiques. C'est qu'on avait méconnu l'aspect radiologique du hile normal.

Les travaux de Delherm, Duhem et Chaperon [106], de Cottenot, de Béclère, de A. Weill, Gauducheau en France, et de nombreux auteurs étrangers (Kupferlé) en ont précisé l'aspect.

Les ombres constamment observées dans la région hilare, ne résultent que de la superposition des différents plans anatomiques.

Delherm et Chaperon [105] ont montré que la presque totalité de ces ombres représentent la projection de l'artère pulmonaire, que les ombres très opaques, prises facilement pour des concrétions cal-

caires, proviennent en réalité de l'entrecroisement de l'artère et des veines pulmonaires.

LE HILE NORMAL radiologique serait ainsi *grosso modo* le suivant :

A droite : une ombre hilare en virgule, formée par l'artère pulmonaire. La clarté de la bronche droite s'interpose entre cette ombre artérielle et le bord droit de l'ombre cardiaque.

A gauche : l'artère pulmonaire gauche forme encore la presque totalité de l'ombre hilare en arc de cercle à concavité inféro-interne.

La bronche gauche est ici cachée par l'ombre cardiaque, son tronc supérieur seul est visible dans la concavité de l'ombre artérielle.

La topographie des ganglions a été précisée par Rist et Levesque [307] qui divisent les champs pulmonaires en trois étages par deux horizontales dont l'une passe sous le hile anatomique, l'autre étant tangente à la convexité aortique.

Dans l'étage supérieur, les ganglions se voient le long du bord droit de la trachée, réalisant quelquefois « l'ombre en cheminée » de Combe.

L'étage moyen est le domaine des ganglions hilaires proprement dits (ganglions inférieurs du groupe prétrachéo-bronchique et interbronchiques hilaires). Ils forment des masses sombres, bien limitées, souvent de forme ovalaire ou arrondie, parfois polycycliques, pénétrant plus ou moins dans le parenchyme.

En position transverse (préférable à l'oblique selon Ch. Lestocquoy et R. Lehmann [226]), les ganglions sont situés dans la partie supérieure claire de l'espace rétrocardiaque qu'ils assombrissent. Cet examen de profil doit toujours être pratiqué.

La radiologie peut-elle donner des indications sur le stade évolutif des ganglions ? D'après certains, les ganglions récents, évolutifs, donneraient une ombre

uniforme, de même teinte que le pédicule vasculaire, contrastant légèrement avec le parenchyme. Caséifiés, leur ombre resterait peu foncée, mais tranchant cependant sur le pédicule. Les ganglions proches du parenchyme sont parfois entourés d'une teinte en dégradé due à la périadénite (E. Sergent).

Les ganglions anciens simplement sclérosés ont même teinte que le pédicule, mais peuvent former des renflements sur des trajets linéaires ; les ganglions calcifiés, crétacés, forment enfin des taches très opaques (Deliencourt [107]).

Mais ceci n'est souvent qu'un schéma. En réalité le diagnostic de l'adénopathie trachéo-bronchique reste souvent une tâche bien ardue, même aux rayons X, car toutes les formes de transition s'observent entre les ganglions nettement hypertrophiés et les réactions ganglionnaires plus estompées, comme cela se voit de préférence chez l'adulte chez qui les voies lymphatiques sont plus ou moins encombrées et anthracosiques.

A la limite, le diagnostic constitue un gros problème de la pathologie.

La nature même des ombres hilaires est très discutée à l'heure actuelle. Pour les uns, elles auraient très souvent une origine parenchymateuse, résultant alors de la projection d'une lésion située dans un plan antérieur ou postérieur au hile anatomique. « Ces ombres représentent d'ailleurs, et c'est sans doute souvent le cas, la superposition inextricable de la lésion parenchymateuse et de son adénopathie satellite » (Rist) et il n'existe pas encore de critère pour distinguer à coup sûr une image ganglionnaire hilaire d'une lésion parenchymateuse. La seule image de nature vraiment ganglionnaire est l'image latéro-trachéale droite.

D'autres invoquent l'infiltration spléno-pneumonique (cf. plus loin).

Le foyer pneumonique, situé en plein parenchyme, serait visible, lui, sous forme d'une petite tache arrondie, ou polycyclique (comme une framboise), souvent très peu dense au début, ressortant faiblement sur la tonalité environnante du parenchyme. La densité s'accroît avec l'âge (tissu fibreux), de sorte qu'un foyer primaire ancien donne une tache bien limitée, très opaque (dépôts calcaires), se distinguant nettement des lésions tertiaires qui peuvent l'environner.

Dans certains cas, la lésion passe inaperçue, elle est alors soit trop exiguë, soit trop peu dense pour être visible. D'autres fois, elle forme très tôt une ombre très dense, « encre de Chine » (Ribadeau-Dumas).

Cette petitesse même du foyer et sa profondeur peut, en partie du moins, expliquer la rareté, et, le cas échéant, la pauvreté de sa traduction clinique, et même radiologique. Mais ici intervient un autre facteur quasi-constant : la *congestion péricentrale* spléno-pneumonique qui atteint également le foyer pneumonique et la métastase ganglionnaire. Dénommée différemment (infiltrat épituberculeux de Mlle Eliasbert et Neuland [119-120], infiltrat primaire de Redeker), elle est regardée comme un processus spécifiquement tuberculeux, bien qu'elle n'ait pas de substratum caséux ou gélatineux (Wallgren Carlborg [73]). Pour Pagel cette infiltration œdémateuse serait une réponse hyperergique à la diffusion de poisons locaux spécifiques autour du foyer. C'est chez le nourrisson et le jeune enfant qu'elle est la plus typique, réalisant alors une plage sombre ou une bande triangulaire à base externe, à sommet hilair, pouvant même voiler presque la grande partie d'un héli-thorax. Chez l'adulte cette infiltration épituberculeuse est beaucoup moins accusée. A un degré moindre, elle reste localisée autour du ganglion, et l'on peut se demander, avec Engel [123], Tendeloo et nombre d'auteurs, si les belles images ganglio-hilaires des clichés ne corres-

pondent pas en grosse partie à cette épituberculose entourant un ganglion beaucoup plus petit que l'ombre. La difficulté de faire la part de ce qui revient aux ganglions et au parenchyme est bien contenue dans le terme de « hile tuberculeux » souvent employé.

Nous nous sommes arrêté, un peu longuement peut-être, à la radiologie de la primo-infection. C'est que son rôle est réellement capital. Retenons de cet exposé que les images absolument typiques de complexes primaires sont d'une constatation courante dans le jeune âge — la plus grande fréquence même de la primo-infection étant mise à part — mais plus rares chez l'adulte, même si sa primo-infection tuberculeuse est des plus nettes cliniquement et humoralement ; enfin qu'il est souvent difficile de dire, même sur un cliché parfaitement exécuté, en téléradiographie et en instantanée rapide, si on est en présence d'un hile pathologique et s'il y a des ganglions, à la limite du normal.

II. — LA PROPAGATION DE L'INFECTION BACILLAIRE

A. — Les méthodes d'investigation

1. L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — De nombreux auteurs se sont occupés à rechercher les lésions bacillaires lors de leurs autopsies, pratiquées systématiquement sur des enfants (Comby) ou des sujets de tous âges morts d'affections diverses Parrot, Kuss, Hutinel, Ghon et ses collaborateurs, Aschoff, Brouardel...). Les résultats sont en général concordants chez ces divers auteurs.

Naegeli [256], à Zurich, sur un matériel considérable, a retrouvé des lésions tuberculeuses anciennes

dans 93 % des cas ; Burckhardt [62], à Dresde, dans 90 % des cas ; Albrecht et Arnstein, à Vienne, Schurmann [328], Heilmann [165], en Allemagne, Eug. L. Opie [265], aux Etats-Unis, ont rencontré des lésions chez presque tous les adultes.

La constatation directe des lésions à la nécropsie a une valeur de premier ordre, à condition :

1° De pousser très loin les recherches macroscopiques, comme l'avait déjà recommandé Parrot ;

2° De les compléter par des examens de laboratoire (coupes en série, inoculation animale, F. Hamburger et Mayerhofer-Grünbühel [159]). La méthode nécessite donc un temps fort long et une patience inlassable. D'ailleurs fort peu de recherches satisfont à ces deux conditions.

2. LA TUBERCULINE. — La méthode anatomique directe, fort utile du reste, a cédé le pas à l'épreuve biologique de la tuberculine de Koch, qui est le test vraiment souverain pour déterminer si un sujet a été antérieurement infecté, et pour évaluer l'étendue de la bacillisation d'un pays (index d'infection).

Sa valeur repose sur un fait biologique, l'allergie de v. Pirquet. Mais encore, avant de donner toute sa confiance à cette épreuve, faut-il pouvoir lui reconnaître un caractère nettement spécifique, en d'autres termes il faut que tout sujet antérieurement infecté par le bacille donne une réaction très nette à la tuberculine et qu'un sujet jusque-là indemne ne réagit pas.

Nous envisagerons brièvement cette question, fort débattue, un peu plus loin. Disons simplement ici que cette spécificité est en général admise, sinon absolue, du moins suffisante en pratique, pour permettre, sous certaines conditions, de distinguer un sujet « neuf » d'un sujet infecté.

De ces conditions, deux sont absolument nécessaires pour que l'on soit autorisé à tenir un compte rigou-

reux des résultats du test tuberculinique: la répétition de l'épreuve en cas de réponse négative, et l'administration de doses suffisantes de tuberculine (cette dernière condition entraîne le choix de la méthode).

Les méthodes. — Nous ne retiendrons que celle décrite en 1907 par v. Pirquet, méthode cutanée, originelle (piqûre de la peau avec un perforateur spécial) et la technique communiquée en 1908 à l'Académie des Sciences par Ch. Mantoux [238] et Moussu, qui emploient la voie intradermique. (Mendel a préconisé la même méthode en Allemagne la même année.) Ces deux méthodes sont les plus employées à l'heure actuelle. Citons simplement la réaction conjonctivale de Calmette et Wolff-Eisner (1907), la réaction par piquûre (Strichreaktion) assez employée encore en Europe Centrale, comme la réaction percutanée de Moro (1907) (friction des téguments avec une pommade à la tuberculine [251]) et ses variantes (Hamburger, Escherig).

Si nous considérons d'une part la cuti-réaction de Pirquet et d'autre part l'intradermo-réaction de Mantoux, chacune a ses avantages et ses inconvénients. La cuti a pour elle la facilité et la rapidité de son exécution, facteur dont il faut tenir compte lorsqu'il s'agit d'examiner des collectivités. Elle s'exécute avec la tuberculine brute, non diluée. Son principal inconvénient est qu'elle ne permet pas le dosage exact de la quantité de tuberculine, ni d'administrer celle-ci en quantité appréciable. D'autre part, la technique originelle a subi de nombreuses transformations entre les mains des expérimentateurs, ce qui rend souvent difficile de comparer les résultats entre eux ; la technique n'est pas spécifiée en général.

L'intra-dermo-réaction, par contre, a vu sa technique fixée de façon immuable par son auteur même. Elle permet de doser exactement la quantité de tuberculine introduite dans le derme, à doses croissantes; la

dose terminale étant souvent énorme. On admet en général qu'elle est plus sensible que la cuti (Calmette, v. Pirquet lui-même, Monti, etc...).

Quelques variantes de technique de la cuti ont pu augmenter sa fidélité : ainsi les scarifications uniques ou multiples des couches superficielles de la peau (Comby) ou les scarifications cruciales de Petruschky. Selon Ustvedt [371] la cuti serait de loin supérieure à l'intradermo-réaction, aux doses de 0 mgr. 001 à 0 mgr. 01 égale à l'intradermo-réaction de 0 mgr. 1, et enfin, à partir de 1 mgr. le Mantoux serait plus sensible.

Dans la cuti, tous les détails de technique entrent en ligne de compte, profondeur de la scarification, temps de contact de la substance (variable de quelques minutes à plus d'une heure), la tuberculine peut se trouver effacée par frottement vestimentaire ou volontairement par un patient indocile.

Au contraire les statistiques faites au Mantoux par des auteurs différents, montrent en général des résultats concordants pour un lieu donné (Bergmann, Heckscher).

D'autre part, comme le fait remarquer Arborelius [10], si la cuti est d'une exécution plus facile, sa technique n'est pas, à vrai dire, dénuée de subtilités et la positivité de la réaction est souvent très incertaine. Il est peut-être assez délicat de distinguer une réaction à peine positive de la lésion traumatique cutanée elle-même.

Pirquet admet comme positive, pour sa technique, une papule égale ou supérieure à 5 mm. Avec la scarification, lue après 48 heures, Scheel demande une papule de 2 mm. au moins, de 0 à 25 ans, et de 1 mm. seulement après l'âge de 25 ans.

Le Mantoux, dont l'exécution suivant les règles est aisée et rapide pour une main entraînée, a l'inconvénient de nécessiter des solutions fraîches de tubercu-

line, préparées extemporanément (à la rigueur conservées peu de temps à la glacière), car elles s'altèrent vite. Cet inconvénient n'est appréciable que si l'on procède à des essais isolés, mais il est tout relatif quand on fait des tests en grande série.

Bref, on peut dire que c'est la méthode de Mantoux qui donne le maximum de garanties. C'est elle qu'ont adoptée la majorité des auteurs.

Il est toutefois avantageux de commencer par une cuti (Kroogsgaard [206] et autres auteurs) et n'injecter la tuberculine dans le derme qu'en l'absence de réaction, la voie intradermique est en effet plus violente dans ses réactions et l'on peut observer, chez des sujets particulièrement sensibles à la tuberculine, ou à un moment d'hypersensibilité (dans les manifestations accompagnant la tuberculisation initiale) des phénomènes d'ordre local, général et focal (voir plus loin: érythème noueux). Ces incidents peuvent être évités ou atténués si l'on débute par un Pirquet, qu'on ne fera suivre de Mantoux à doses faibles mais progressives qu'en cas de première réaction négative. L'intradermo-réaction s'accompagne d'ailleurs normalement de troubles fonctionnels plus nets que la cuti (endolorissement, prurit), compte tenu de l'état névropathique du sujet.

Répétition des tests. — Pour déclarer un individu indemne de bacilles, il faut que deux épreuves tuberculiniques au moins, séparées de 8 jours au minimum, soient demeurées négatives.

Un seul test n'a qu'une valeur précaire, surtout dans nos pays. Il peut arriver qu'un sujet — surtout un adulte ou un adolescent, rarement un enfant — ne réagit pas ou donne une réaction bâtarde, s'il est porteur d'une lésion latente. Vient-on à répéter la cuti : celle-ci se montre plus franche, en même temps que la première devient positive (réaction retardée). Ce phénomène a été attribué à une sensibilisation (v. Pirquet,

puis Bessau et Schwenke [48], Pringsheim [293], etc.) ; il se voit en cas de lésion discrète latente, mais jamais chez un sujet indemne de toute atteinte bacillaire antérieure. Certains sujets, éloignés depuis longtemps de toute surinfection, ne réagissent nettement qu'à une troisième cuti ou à un Mantoux à dose élevée (10 mgr. et plus). Mais jamais, répétons-le, on n'obtient de réaction vraie chez un individu qui n'a été déjà infecté.

« Une série d'épreuves à la tuberculine n'est pas plus capable de provoquer l'apparition d'une réaction purement positive chez un sujet sain, qu'elle n'est capable, chez un tuberculeux, de modifier la durée de la période antéallergique » (R. Debré, S. Paraf et Dautrebande [98]).

Quelles doses faut-il injecter dans le derme ? C'est là une question d'appréciation variable. La plupart des auteurs (Wallgren, Ulrici, Arborelius, Ström, etc...) considèrent une dose terminale de 1 mgr. (1/10 de cc. de la solution à 1 %) comme suffisante si elle vient après les doses de 0,01 et 0,1 mgr.

D'autres, comme Hamburger, l'ont amenée jusqu'à 10 et 100 mgr. chez l'adulte (0 cc. 1 de la solution au 1/10 et tuberculine brute).

Avec la réaction à la piqûre, Guenes et Weissmann vont également jusqu'à 100 mgr. Ces doses énormes pourraient provoquer souvent des réactions non spécifiques par la quantité appréciable d'albumines incorporées dans la tuberculine.

Pirquet [286 bis] et Cronquist [91] ont soutenu, d'autre part, que ces grosses doses, répétées, peuvent amener un certain degré d'insensibilité.

La limite de positivité ; ici encore, n'est pas déterminable millimétriquement. Wallgren réclame un nodule nettement palpable avec un érythème de 10 mm. Ström veut une infiltration de 10 mm. après 72 heures, sans changement net du premier au troisième jour ou

qui soit allée en augmentant. Arborelius [10], à la dose de 1 mgr., se contente d'une papule nettement palpable entourée d'un érythème de 5×5 mm.

L'examen à la tuberculine fait dans ces conditions présente le maximum de sécurité. Le pourcentage d'erreurs est de l'ordre de 1 % (2 à 3 % pour d'Arcy Hart [95] de Londres).

L'insensibilité complète à ces doses répétées de tuberculine — à condition que l'on ne se trouve point en pleine période antéallergique — peut signifier deux choses :

1° Terrain « neuf » — exceptionnel chez l'adulte au moins pour les classiques ;

2° Perte de la sensibilité tuberculinique par l'un quelconque des facteurs anergisants.

On sait en effet que l'état d'allergie n'est qu'un équilibre instable entre l'infection plus ou moins virulente, et la résistance plus ou moins sérieuse que lui oppose l'organisme. De nombreux facteurs diminuent cette résistance acquise :

L'anergie tuberculinique se voit, tout d'abord, au cours de la phtisie même, à la phase terminale des formes aiguës et chroniques. Toutes les cachexies en général la déterminent.

En second lieu viennent des affections aiguës non tuberculeuses, du groupe des maladies contagieuses épidémiques, dont le type est la rougeole (v. Pirquet). A remarquer toutefois que l'on a pu trouver des cutiréactions nettement positives chez des enfants pendant toute la durée de la rougeole et des semaines suivantes (R. Debré et Papp [100]. Cronquist [91], la scarlatine (Brandenberg), la coqueluche (Nobécourt), la grippe (R. Debré), la typhoïde (Krannhals), la diphtérie ; d'autres encore peuvent diminuer la sensibilité à la tuberculine. Certains états pathologiques (anergie hépathique de Fiessinger, perturbations endocriniennes) ou physiologiques — puberté, grossesse

surtout (Nobécourt et Paraf), ménopause — peuvent jouer le même rôle anergisant.

Des facteurs purement physico-chimiques, telle l'irradiation des téguments aux rayons ultra-violet (naturels ou artificiels) peuvent inhiber la réaction tuberculinique (Calmette [67-72], Jemma [187], etc...). Grüneberg et Säuerlin [150] ont montré récemment une action inverse, excitante, des U.-V.

En dehors de tous ces facteurs, il reste des sujets tuberculeux (non cachectiques) qui réagissent très faiblement à la tuberculine. Seraient-ils placés sous l'influence d'une cause anergisante inconnue qui reste à déterminer, ou s'agit-il simplement de sujets dont la peau réagit difficilement aux antigènes en général ? Cette anergie cutanée (Sézary, Mauric) locale existe incontestablement, mais n'explique pas tous les cas. Nous y reviendrons à propos d'une de nos observations.

Le test tuberculinique peut-il rester négatif même chez des sujets qui ont déjà été infectés par le bacille ? Cette importante question semble devoir être résolue par l'affirmative, au moins sur le terrain expérimental.

Nous en discuterons plus loin (infection paucibacillaire et guérison biologique de la tuberculose).

La spécificité de la tuberculine est le facteur qui confère à cette méthode son intérêt primordial. Elle a été mise en doute, dès après sa découverte, et continue encore à l'être, par d'ardents détracteurs.

La réaction serait due aux produits non spécifiques contenus dans la tuberculine (glycérine, sels minéraux, substances albuminoïdes, débris de bacille...). Des réactions identiques peuvent en effet être obtenues chez les allergiques avec des excitants divers: sérum physiologique, peptones, bouillons glycélinés, émulsions bactériennes, lait, etc., surtout administrés par la voie intradermique (Grosser et Keilmann

[148 *bis*], Nobel et Rosenblüth [262]). Mais si l'on pratique la réaction tuberculinique concomitamment à ces réactions non spécifiques bien souvent la négativité de celle-là entraîne la négativité de celles-ci.

L'évolution de ces réactions banales est aussi différente de la réaction spécifique : alors que celle-ci atteint son maximum en 48 heures et davantage même, ou se maintient à son acmé pendant ce temps, celles-là sont déjà en nette régression au bout de ce même laps de temps.

J. Troisier avec Monnerot-Dumaine [360] ont étudié, au moyen de la cuti, un bouillon glycérimé concentré ayant la même composition que la tuberculine de l'Institut Pasteur, sa substance active en étant exclue. Dans ce cas, la réaction tuberculinique vraie s'est montrée au moins de moitié supérieure millimétriquement, à la réaction témoin, chez un sujet donné, faite avec ce bouillon. C'est la seule différence d'ailleurs entre les deux réactions.

Chez les 19 % de sujets à réactions témoins positives, la moitié environ étaient atteints d'une tuberculose initiale : érythème noueux, pleurésies sérofibrineuses... La peau semble acquérir avec l'âge des propriétés réactionnelles différentes, dues à la sommation de facteurs toxiques variés.

Chez l'enfant, les tests cutanés sont toujours plus nets. La peau de l'adulte semble présenter une « co-sensibilisation » résultant d'une « co-allergie » vis-à-vis de diverses substances protéiques ou autres. (J. Troisier).

De Potter [96], Heise et Lawrason Brown [171] obtiennent également des réactions avec du bouillon non peptoné et de l'eau peptonée à 1 %.

Avec une tuberculine préparée à partir d'un milieu de culture synthétique sans protéines (Sauton), tuberculine qui ne renferme donc que les seules protéines bacillaires, les réactions sont moins fortes qu'avec la

tuberculine ordinaire contenant protéines et albumines étrangères. (La partie spécifique de la réaction — pour fixer grossièrement les idées — ne correspondrait qu'aux trois cinquièmes de la réaction. J. Troisier et Monnerot-Dumaine). Ces auteurs concluent à l'intérêt de n'employer que des tuberculines préparées à partir d'une culture sur milieu de Sauton (sans protéines) ou de pratiquer une épreuve témoin avec un bouillon identique à celui qui a servi à préparer la tuberculine.

Certains auteurs ont cru observer des réactions tuberculiniques positives chez des sujets non tuberculisés (Hoke [176], Calmette [72]). Hoke a vu deux enfants chez lesquels le Pirquet négatif est devenu positif après une diphtérie banale traitée par le sérum [177].

Moro et Keller [252] ont réussi à obtenir une réaction tuberculinique positive quelques semaines après des tests simultanés à la tuberculine et au vaccin anti-variologique.

D'autres pensent que ces réactions sont dues aux corps protéiques.

Ces cas de réactions tuberculiniques positives chez des sujets non bacillisés, non niabiles sur le terrain expérimental, ne sont pas prouvées en clinique humaine.

Récemment, à Genève, Frommel, Sierro et Bachmann [135] ont attribué un rôle capital au pouvoir de résorption de la peau dans le mécanisme d'échec de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine, résultat d'une étude simultanée de la réaction de Mantoux et du test d'Aldrich-Mac-Clure dans différentes maladies (affections œdémateuses, nerveuses, hépatiques...)

La tuberculino-réaction serait négative en cas de résorption très accélérée.

Ces résultats mettraient en doute l'existence de l'anergie spécifique et lui substitueraient la notion

d'une anergie non spécifique de nature purement physico-chimique. On voit l'importance du problème.

Les expériences de contrôle que nous avons entreprises sans tarder avec notre Maître, J. Troisier et M. Bariéty [367] n'ont pas confirmé les résultats de ces auteurs:

Dans un premier groupe de malades, le temps de résorption de la boule d'œdème était raccourci (inférieur à 45 minutes) et le Mantoux négatif, faible ou retardé.

Dans un deuxième groupe, le temps de résorption raccourci s'accompagnait de Mantoux franchement positif en 24 heures.

Un troisième groupe montrait un temps de résorption normal, avec une intradermo-réaction franchement positive en 24 heures.

On voit donc qu'il n'y a pas de rapport constant entre le temps de résorption selon Aldrich et Mac Clure, et l'intradermo-réaction tuberculinique.

Ajoutons qu'un hasard bienveillant a voulu que chez un même sujet nous avons pu pratiquer sur la même jambe des réactions intradermiques à la tuberculine avant et après une phlegmatia. Ces deux épreuves ont été fortement positives les deux fois, tandis que la résorption cutanée sur la même jambe était de 65 minutes avant et de 15 minutes après l'apparition de la phlébite.

Nous en concluons que la négativité de la réaction de Mantoux n'est pas en rapport avec des anomalies de la résorption de la boule d'œdème (technique d'Aldrich et Mac Clure).

Pour nous résumer, il ressort de l'ensemble des travaux que la tuberculine, quoique n'étant pas rigoureusement spécifique, a néanmoins pratiquement une spécificité assez considérable pour admettre que deux tests, exécutés lege artis et restés tous deux négatifs chez un sujet donné, permettent d'exclure chez lui la

tuberculose, compte tenu des facteurs d'anergie. Telle est l'opinion actuelle de la plupart des auteurs. Cette spécificité serait plus grande chez l'enfant que chez l'adulte, chez lequel la sensibilité globale augmente, à mesure qu'il s'éloigne de l'enfance, sensibilité à l'égard de substances protéiques ou autres, non spécifiques (co-sensibilisation).

B. — Les résultats: index de tuberculisation

1. DOCTRINE CLASSIQUE : TUBERCULISATION MASSIVE. — L'ensemble des recherches anatomo-pathologiques et tuberculinique a montré parallèlement que la presque totalité des individus adultes vivant dans les grandes agglomérations des pays civilisés sont infectés par le bacille de Koch.

Pratiquées en séries chez les nourrissons et les jeunes enfants, ces enquêtes tuberculiniques ont donné des taux de réponses positives s'élevant progressivement avec les années. (Marfan, Lesné, etc.).

Les résultats de Hamburger et Monti [161], à Vienne, ont eu un retentissement considérable: à la dose de 1 mgr. de tuberculine, ces auteurs ne trouvèrent pas moins de 94 % d'allergiques à l'âge de 14 ans. Pirquet, Pollack, sont arrivés à des chiffres analogues. On en est arrivé à considérer qu'au moment de la puberté les 4/5 des enfants des villes réagissaient à la tuberculine.

Chez les adultes, l'infection est pratiquement générale: en effet, chez les citadins, Hamburger et Monti ont trouvé 95 à 98 % de réagissants, Gyenes et Weissmann [152], 98 % dans l'armée austro-hongroise.

Les recherches également classiques de Metchnikoff, Burnet et Tarassevitch [245] ont de même abouti à des taux assez élevés par rapport à la faible densité de la population examinée.

En 1911, pratiquant des cuti en série sur les Kalmouks et les Kirghizes, peuplade mongole restée isolée dans les steppes de la rive droite de la Volga, menant une vie nomade sous les tentes et considérée comme à peu près indemne de tuberculose, ces auteurs ont trouvé des chiffres assez élevés à la périphérie des steppes (hommes : 89,5 % positifs, femmes : 75 %, enfants de 0 à 5 ans : 30,4 %, 11 à 15 ans : 83,1 %) tandis qu'au cœur même des steppes les taux étaient moins élevés (hommes : 64 %, femmes : 43 %, enfants 0 à 5 ans : 14 %, 11 à 15 ans : 53,3 %). A la périphérie les Kalmouks subissaient le contact des Russes et des Turcs sur les marchés où l'index allait jusqu'à 100 %. Les adolescents s'infectaient dans les écoles des villes (les internes du pensionnat Kalmouk d'Astrakan étaient allergiques jusqu'à 90 %). Khlopine avait déjà remarqué l'allure maligne de la tuberculose de ces jeunes gens quand ils rentraient chez eux les études terminées (quand elles ne devaient pas être interrompues).

En 1928, Koopmann [201], chez les Kirghises, devait trouver 50 % de cuti positives à 10 ans, 85 % vers 30 ans.

Ces résultats sont intéressants, car ils montrent le rôle de la densité de la population et celui des relations interhumaines. C'est pourquoi nous nous y sommes arrêté quelque peu.

2. TENDANCES MODERNES : FRÉQUENCE UN PEU MOINDRE.
— Cette doctrine de la bacillisation massive des populations s'était gravée dans tous les esprits comme un dogme. Il semble actuellement qu'on doive en appeler d'une opinion aussi tranchée. *La doctrine paraît quelque peu surfaite* et, en tout cas, ne répond plus tout à fait à l'état de choses actuel.

Dans ces dernières années, des travaux nombreux ont abouti à cette constatation dans de nombreux pays.

Mais, auparavant, des études déjà anciennes ont trouvé des résultats discordants :

a) *D'abord, sur le domaine anatomique*, des statistiques ont montré un grand nombre de non infectés chez les enfants et les adultes (Lubarsch, Hart, Beitzke). Naegeli lui-même, sur une certaine série de 88 autopsies de sujets au-dessous de 17 ans, n'a trouvé que 17 % des lésions tuberculeuses latentes. Harbitz chez 36 % seulement de 152 enfants de 1 à 15 ans. Chez l'adulte, Schlesinger, dans ce Vienne même où Hamburger et Monti firent leurs constatations tuberculiniques, ne trouva de lésions pulmonaires que chez 500 sur 1.800 vieillards (de l'Hôpital général de Vienne). Pendant la guerre dernière, Oberndorfer (1), chez des soldats dont les 3/4 sont morts de leurs blessures, ne trouva à l'autopsie que 10 % de lésions tuberculeuses, de même Hart [163] en rencontra chez 196 sur 573 vérifications. Cet auteur ne put d'ailleurs s'empêcher d'écrire : « Par rapport au résultat de mes recherches, les chiffres de Naegeli et Burckhardt, voisins de 100 %, nous paraissent absolument effrayants. »

b) *Parmi les statistiques tuberculiniques* beaucoup, et des plus classiques, ne sont point exemptes de critiques. Elles ont péché soit dans la technique, soit dans le choix du matériel surtout (malades hospitalisés, personnel hospitalier, enfants de familles tuberculeuses ou suspectes, de classes sociales indigentes vivant en marge des règles élémentaires de l'hygiène, enfin populations très denses des cités industrielles (Hamburger et Monti, Pirquet, Mantoux et Lemaire, etc...)). Mais dès la période d'avant-guerre, certains auteurs, avec des techniques rigoureuses, ont obtenu des chiffres sensiblement plus bas.

(1) Cités par C. Kraemer [203].

Arnfinssen (1914) à Trondjem (Norvège) et Overland (1913) à Bergen ont trouvé, sur environ 7.000 écoliers, des valeurs de 25 à 45 % de réagissants à l'âge de 7-8 ans, et d'environ 50 % de 10 à 15 ans. Salvetti, Hellesen et d'autres ont signalé des résultats identiques. Avec une méthode également irréprochable, Ganghofner à Prague avait obtenu en 1908 des taux de 55 % et de plus de 70 % à ces âges respectifs.

Ustvedt [371] (Oslo), qui cite ces travaux, constate « qu'on s'est laissé trop influencer par le nombre élevé des réactions positives qui s'observent parmi les enfants des milieux tuberculeux ou prolétaires ».

A la campagne l'infection se contracte à un âge plus avancé : ainsi Idar à Västeras (Suède) n'a trouvé sur 800 enfants de 7 ans environ que 10 % de réagissants, Hillenberg 36 % à l'âge de 13 ans. V. Kraemer, sur la côte finlandaise d'Osterbotten, 40 % au-dessous de 16 ans.

Calmette, Letulle et Grysez, dans une étude bien connue sur la population adulte de Lille, cité industrielle très dense, ne donnent qu'un taux de 87,7 %.

Depuis la guerre, et principalement dans ces dernières années, les recherches se sont à ce point multipliées que l'on se trouve obligé, pour éviter une énumération trop fastidieuse, de faire un choix dans la littérature internationale.

Elles tendent à montrer que l'infection tuberculeuse se déplace vers un âge plus avancé, adolescence et âge d'adulte jeune.

A Paris, L. Bernard et Vitry [41], à la consultation de l'école de puériculture, sur des enfants sans affections sérieuses et de familles saines, ont trouvé 28 % de réactions positives à l'âge de 4 ans, 68 % à 15 ans.

J. Paraf [271], en milieu aisé de clientèle privée, n'a décelé chez des enfants régulièrement suivis, de 3 à 16 ans, habitant Paris, y fréquentant lycées, jardins, etc., qu'un taux d'environ 12 % de cuti positives.

Nous ne pouvons nous empêcher de citer une statistique d'un auteur nordique, Söderström [345] (1931) que nous comparerons à l'une du Professeur Marfan [239].

Marfan				Söderström			
Age	Cuti % +	Age	Cuti % +	Age	Moro % +	Age	Moro % +
0 à 1 an	10,5 %	8 à 9	72,9 %	0 à 1 an	2,4 %	8 à 9	44,8 %
1 à 2	24,3	9 à 10	72,1	1 à 2	6		
2 à 3	32,8	10 à 11	70,8	2 à 3	14,7		
3 à 4	45,3	11 à 12	87,7	3 à 4	18,3	11 à 12	54
4 à 5	49,1	12 à 13	87,7	4 à 5	28,4		
5 à 6	53,6	13 à 14	83,8	5 à 6	25,8		
6 à 7	58,1	14 à 15	79,7	6 à 7	34,2	14 à 15	58,3
7 à 8	60,2	adultes	97				

Les chiffres montent assez régulièrement, mais les différences sont considérables chez les deux auteurs. Elle tient à la différence du matériel examiné (Marfan opéra aux Enfants-Malades 2.784 enfants, Söderström sur 5.088 enfants sains des « jardins populaires » de Helsingfors avec la réaction percutanée et quelquefois le Pirquet.

L'auteur pense que ces chiffres résulteraient de la diminution de la morbidité tuberculeuse dans le jeune âge, parallèle à celle de la mortalité infantile depuis 1914.

Opérant dans les écoles communales de deux quartiers à densité variable, le même auteur a trouvé une différence sensible entre les enfants de milieu indigent et les enfants d'ouvriers aisés, petits employés, etc., etc...

Age	Quartier Kaisaniémie (milieu plus aisé)	Quartier Vallila milieu indigent
6- 7 ans	30,6 % +	37,4 % +
8 ans	41,8	47,1
11 ans	56,6	55,5
12 ans	52,6	63,5
14-15 ans	54	64
total	42 %	52,4 %

A la clinique infantile de Heidelberg, 19,15 % de 7.000 enfants ont réagi, avec un maximum de 41,3 % de 10 à 14 ans. Les enfants de la campagne, comme ceux de la clientèle privée de Moro, ont donné des chiffres encore plus bas.

Redeker a trouvé 16 % d'infectés chez les enfants d'ouvriers de Mühlheim de 3 à 5 ans, 55 % à 12-14 ans.

Kjerrulf, en 1919, 23 % à 7 ans, 34 % à 13 ans, dans les écoles communales de Stockholm.

Dans la même ville, Svedenius [350], en 1931, sur des enfants pauvres envoyés en colonies de vacances, a trouvé 15 % de réponses positives à 5 ans, 52 % à 10 ans (réaction de Moro non répétée).

A Poznan (Pologne), la cuti des écoliers de 6 à 10 ans est positive dans 1/5 des cas dans la classe aisée, 1/3 des cas dans la population globale de la ville au même âge (Zelevska-Dezyna, 1932) [390].

En Amérique, Ch. H. Smith, à New-York même, de 1921 à 1925, parmi les petits malades sans distinction d'origine, du Bellevue-Hospital, a décelé environ 16 % d'allergiques à 5 ans, 40 % à 10-11 ans, proportion faible, à la dose de 10 mgr. de tuberculine surtout, par voie intradermique.

L'imprégnation bacillaire diminue en effet à la campagne à mesure que l'on s'éloigne des grands centres. Dans certaines contrées, la tuberculose était quasi inconnue il y a à peine 20 ans (campagne roumaine... et régions géographiquement isolées, difficilement accessibles aux transactions). Actuellement

pourtant toutes les campagnes en sont pénétrées (développement des moyens de transports et facteurs appelant à la ville les jeunes gens qui s'en retournent infectés après un séjour plus ou moins long). Mais, malgré des progrès de jour en jour plus nets, les campagnes recèlent encore une grande proportion de sujets « neufs ». Dans les petites villes déjà, mais surtout en pleine campagne, dans les hameaux des pays de culture restés plus ou moins isolés, le taux des infectés reste assez bas.

D'une enquête de Phélebon [282], à Montrichard (Touraine), nous tirons les chiffres ci-après :

Age	Cuti + %
avant 18 ans	7,29 %
18 à 19 ans	24,6 %
20 ans	42,8 %
21 ans	52,87 %
25 ans	61,65 %

Sur un total de 3.182 sujets, l'auteur a trouvé 27,7 % d'allergiques seulement ; il conclut : « La primo-infection tuberculeuse des ruraux est une maladie du jeune adulte plutôt que de l'enfant. »

Aux Etats-Unis, Slater [344], dans un district rural du Minnesota, eut environ 10 % de cuti positives jusqu'à la quinzième année.

A la clinique Mayo de Rochester (Minnesota), Ruth Vorics [374], sur 1.000 enfants de 0 à 15 ans, originaires de la campagne pure ou de villes de moins de 25.000 habitants, eut un taux global de 16 %.

Dans les hautes écoles de la même ville, Hewitt et Cutts [174] trouvèrent 11,5 % de Mantoux positifs (à 1 mgr.) chez les élèves âgés de 11 à 19 ans, dont 3 % à 11 ans et 20 % seulement à 19 ans. La provenance était surtout rurale. Résultats du même ordre de Rathbun [297], Mattill et Fenger [241] (22,5 % des

enfants de 5 à 18 ans dans le district rural de Minneapolis), d'Eliott [121] (Ontario) (47 % des enfants citadins, 27 % des enfants de tous âges vivant à la campagne).

En Norvège, Scheel [323], dans un district rural de 6.000 habitants (Trysil) trouva en 1928 environ 40 % de réagissants à l'âge de 15 ans, 68 % à 25 ans.

Heimbeck, en 1928, a étudié au Pirquet (répété) la population ouvrière d'Oslo, la classe moyenne et les campagnards. Les résultats sont conformes à la règle : à 25 ans environ 90 % des ouvriers ont réagi, 70 % dans la classe moyenne et 50 % des campagnards.

En Suède, Schneider (Södermansland) trouve chez les ruraux 67,7 %, chez les citadins 85 % de Mantoux positifs (0,1 mgr. puis 1 mgr.) (cit. Arborelius) [11].

Au Danemark, Husted [180] trouva chez 800 malades non tuberculeux, 57 % d'allergiques (cuti), dont moins de 65 % à l'âge de 30 ans.

Résultats analogues de Thorborg et Holm [354 bis] à la campagne danoise (Vejle) (45 % de cuti de 21 à 25 ans).

Nehring [257] à Kœnigsberg, a étudié au Mantoux les habitants de deux villages masoviens, dont l'un de 1.000 habitants situé sur la voie ferrée, à 12 kilomètres du chef-lieu, et l'autre de 5.000 habitants, isolé et situé à 23 kilomètres de la ville la plus proche. Dans le premier, l'index était celui des grandes cités, dans le deuxième, isolé, il ne trouva que 51 % de réponses positives chez les enfants et les jeunes gens. (L'auteur croit au rôle du lait comme agent de transmission, comme Orth, Hart, Rabinovitch, 50 % de tuberculoses infantiles sont dues au lait).

Barchetti [28] à Graz, Ickert [181] en Prusse Orientale, beaucoup d'autres encore, ont publié des résultats intéressants à ce point de vue.

Plus particulièrement dignes d'attention sont les études systématisées portant sur des collectivités —

militaires, hospitalières, universitaires — (même âge, même genre de vie, etc...).

Ainsi Heimbeck [168] étudia les élèves-infirmières d'Oslo âgées de 20 à 25 ans. Parmi les originaires d'Oslo même, 47 % étaient allergiques, alors que celles de la campagne donnaient le taux beaucoup plus bas de 27 %. Les 3/4 n'étaient donc pas encore infectées au début des études. Sur des sujets de 20 à 25 ans, de provenance rurale, le même auteur trouva une proportion de près de 55 % qui ne réagissaient pas. Sur 79 étudiants en médecine, 53 % ont réagi et sur 222 recrues, 45 % seulement.

En Finlande, plus de 11.500 recrues nouvellement enrégimentées ont donné à Haahti [155] plus de 1/5 de cuti négatives.

Dès 1914, Overland a pu déceler parmi les recrues norvégiennes un nombre énorme (plus des 2/3) de sujets « neufs » originaires de certaines parties du territoire, alors que les citoyens n'en donnaient que le 1/4.

Heckscher [164] arriva au taux de 32 % de cuti positives sur 1.200 soldats danois.

Enfin nous citerons un travail très minutieux de Mans Arborelius [10], qui étudia dans la garnison de Stockholm, de 1927 à 29, 3.288 recrues aussitôt qu'enrôlées, âgées de 20 à 22 ans pour le contingent ordinaire, de 17 à 20 ans pour les volontaires. Tout sujet porteur d'un foyer tuberculeux, décelé à un examen préalable très soigneux, tel qu'il est pratiqué en Suède au moment de l'incorporation de la classe, fut écarté. L'expérience ne concerne donc que des recrues cliniquement non bacillaires et non suspectes.

La méthode employée généralement est l'intra-dermo-réaction à 0,1 mgr. de tuberculine (allemande et danoise), puis 1 mgr. en cas de réponse négative (érythème de moins de 10×10 mm. et sans infiltration après 48 heures), toute réaction nettement palpable,

avec un érythème de 5×5 mm. au moins, était finalement considérée comme positive. Ajoutons que l'auteur pratiqua toutes les réactions et en fit la lecture lui-même. Il divisa l'ensemble du matériel en 4 groupes suivant la provenance :

- A) Natifs de Stockholm et y demeurant ;
- B) Immigrés à Stockholm depuis au moins 3 ans ;
- C) Habitants d'autres villes et immigrés à Stockholm depuis moins de 3 ans ;
- D) Ruraux, nés et ayant toujours vécu à la campagne.

Conformément à la logique, l'infection diminue régulièrement à mesure que l'on va du citadin pur au pur campagnard.

Groupe A: 4,8 % négatifs.

Groupe B : 10,0 % négatifs.

Groupe C : 17,2 % négatifs.

Groupe D : 34,2 % négatifs.

A remarquer les deux chiffres extrêmes.

Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce travail en tous points remarquable.

A l'Université de Minnesota, Leas et Myers [220] ont classé les index des étudiants nouvellement immatriculés suivant les lieux d'origine (cités de 50.000 habitants et plus, 5.000 à 50.000 habitants, 1.000 à 5.000 habitants, 50 à 1.000 habitants et agglomérations rurales de moins de 50 habitants). Contrairement à l'exemple schématique d'Arborelius, la différence entre les différents groupes n'est pas accusée (35,5 % pour les grandes cités contre 34,4 % pour les agglomérations rurales et 29,7 % pour les villages de 50 à 1.000 habitants. Sans doute ce dernier groupe d'étudiants avait-il passé par des centres plus denses avant d'arriver à l'Université de Minnesota. A remarquer pourtant ce pourcentage de 35,5 % aux environs de la vingtième année ! (milieu aisé ?).



Nous avons vu, trop longuement peut-être — nous nous en excusons — que les index de tuberculisation sont souvent très bas. *Les recherches ne sont certes pas toutes comparables entre elles*, car faites avec des méthodes tuberculiniques différentes, des doses variables (quelquefois insuffisantes ou non répétées), d'autre part exécutées ou lues par des auteurs différents, sans parler encore des milieux sociaux variables, ni des facteurs purement locaux d'ordre géographique ou hygiénique qui, en déterminant l'assemblage d'un nombre plus ou moins grand d'individus bacillisés ou tuberculeux, influent sur la dispersion générale de l'infection bacillaire.

Ces recherches ont quand même réussi à faire réfléchir sur le postulat classique de la bacillisation massive dès le jeune âge. « Nous avons tous l'impression que les chiffres classiques qui expriment cet indice et qui gravitent autour de 95 % à partir de l'âge de 15 ans, ne valent que pour la population hospitalière et donneraient, si on les appliquait à l'ensemble de la population, une idée très exagérée du degré de son imprégnation tuberculeuse. » (Rist) [310 bis].

En Allemagne, E. Brock [58] écrit de même récemment que la propagation de l'infection bacillaire n'est pas aussi répandue même chez les adultes.

Même dans les grands centres industriels, les exceptions à la règle sont monnaie assez courante à l'âge adulte. D'autre part, à la campagne, où règne encore un autre état de choses, une bonne partie de la population reste indemne de bacilles de Koch (38 % de la population rurale de Touraine à 25 ans, un tiers de la population rurale de Suède à la vingtième année.

Y a-t-il lieu de penser, avec Ustvedt (Oslo) que l'époque de l'infection a reculé vers l'adolescence? La statistique norvégienne d'Arnfinnsen et celle d'Ustvedt,

pratiquées avec un intervalle d'une vingtaine d'années sur le même matériel (près de 6.000 écoliers de Trondjem) et avec la même technique, semblent le prouver.

Arnfinnsen trouvait 24 % d'allergiques à la septième année, contre 8 % seulement en 1930 (Ustvedt) et à 15 ans 60,5 % en 1914 contre 40 % en 1930.

Heimbeck partage la même opinion.

Quoi qu'il en soit, tous ces sujets qui constituent un terrain vierge vis-à-vis du bacille, restent donc en puissance de tuberculisation, et c'est ainsi que l'on peut être amené à observer des cas de primo-infection tardives chez des adultes jeunes qui se sont déplacés vers un centre de plus grande promiscuité, ou qui, comme les habitants des grandes cités arrivés à l'âge adulte avec une cuti négative, subissent un jour ou l'autre un contact suffisamment virulent et suffisamment prolongé.

Cette réserve s'impose. On pourrait en effet trouver pour le moins étonnant que, vu la grande promiscuité du bacille de Koch, certains sujets puissent arriver à un stade avancé de leur existence sans réagir à la tuberculine. Comment expliquer ce fait autrement que par la notion de primo-infection ?

L'infection paucibacillaire. — La question de savoir si une certaine dose de bacilles est nécessaire, *sine qua non*, pour créer dans l'organisme l'état d'allergie, est encore discutée.

Bruno Lange [216-217] affirme qu'un seul bacille — ou plusieurs bacilles — doivent suffire pour créer un foyer de primo-infection par voie aérogène. La dose du contagion n'aurait aucune importance, ni même dans l'évolution ultérieure.

Expérimentalement, Calmette [65] par contre, a vu qu'une dose minima est nécessaire pour réaliser par la voie sous-cutanée l'infection, chez le cobaye, le la-

pin, le singe, les bovidés. Cette dose minimale est habituellement de 10 à 50 bacilles. Un seul ne donne jamais la tuberculose (mais 4 B. K. par jour, inoculés pendant une dizaine de jours, provoquent l'infection) (Calmette, Boquet, Nègre). I. Thoeni et A. C. Thayssen [354] sont arrivés au même résultat à Berne.

Calmette pense donc qu'un organisme qui ne réagit pas à la tuberculine n'est pas prouvé être absolument libre de tout bacille. Il peut héberger depuis fort longtemps des bacilles soit en trop petit nombre, soit trop peu virulents pour provoquer la moindre réaction cellulaire de défense.

En clinique humaine, des faits de même nature ont été observés. G. Webb et W. Williams (cit. Calmette), chez deux jeunes enfants non allergiques (quoique de parents tuberculeux), injectaient des doses croissantes de bacilles virulents vivants, en vue de les immuniser (bacilles du type humain). Les doses, espacées de 8 jours, étaient de 1, 3, 5... 150 B. K. Après cette série, les enfants ne devinrent pas allergiques (mais avaient acquis de l'immunité).

D'autre part, la possibilité de retrouver la source de contagion d'un primo-infecté plaide dans le même sens. Un contact assez intime est nécessaire, fut-il de courte durée. Le rôle du « germe de la rue » (rencontres fortuites avec un cracheur de bacilles, ou inspiration de poussières bacillifères) est insignifiant, car les bacilles sont soit trop peu nombreux, soit très atténués (agents physiques).

« D'ailleurs, même dans les milieux où la contamination précoce par le bacille tuberculeux semblerait à priori inévitable, on voit quelquefois des enfants rester longtemps indemnes de toute réactivité à la tuberculine... De tels faits sont rares, mais permettent en particulier d'expliquer l'apparition chez des adolescents ou des jeunes gens de tuberculoses ayant abso-

lument le type de la tuberculose infantile de primo-infection » (Rist) (1).

D'autres ont publié des faits analogues (Schröder, Hamburger).

Le B. C. G., bacille vivant mais à virulence atténuée, administré à faibles doses, ne confère pas toujours l'état allergique et donne souvent des réactions tuberculiniques très légères, disparaissant en peu de temps.

Des faits incontestables, cliniques et expérimentaux, permettent donc de penser qu'une réaction tuberculinique négative, dans certains cas rares, n'exclut pas toujours une infection antérieure, qu'une primo-infection paucibacillaire peut ne pas être suivie de « primo-lésion » ou n'engendrer celle-ci qu'après un délai très long. On peut supposer qu'un deuxième apport bacillaire soit nécessaire pour rendre évidente à nos méthodes actuelles une lésion initiale trop petite (primo-surinfection).

Une autre question, en rapports étroits d'ailleurs avec la précédente, est celle de la :

Guérison absolue, même biologique, de la tuberculose. — Une infection bacillaire peut-elle être déracinée de l'organisme au point de ne plus laisser derrière elle de réaction tuberculinique ?

A l'étranger, surtout en Allemagne, on a répondu depuis longtemps par l'affirmative.

Dès 1906, C. Kraemer (Stuttgart) a écrit qu'une tuberculose pouvait guérir spontanément. En 1921, il affirme [203] que la guérison entraîne l'anergie, et que celle-ci est alors totale, comme celle d'un sujet « neuf ». Pour B. Lange [l. c.] un certain nombre de primo-infections de l'enfance guériraient complètement et ces sujets seraient susceptibles de se contaminer à nouveau. On a publié des observations de sujets ayant perdu dans ces conditions leur réactivité

(1) Discussion de la communication de J. Paraf : cuti-réactions en série au cours de la seconde enfance [271].

tuberculinique. Kraemer cite l'exemple de malades ayant expectoré des bacilles, traités plus ou moins longtemps, et dont la réaction est devenue négative à des doses très fortes, de 1 à 450 milligrammes de tuberculine par la voie sous-cutanée (1). Pour lui, le fait de trouver, même à un âge avancé, des formes de tuberculose récente et souvent maligne, peut montrer qu'une ou plusieurs guérisons spontanées de la tuberculose ne laissent derrière elles aucune immunité.

H. Koch [196] rapporte un cas qu'il interprète comme une « anergie positive par immunité considérable selon Hayek », soit plus vraisemblablement comme une guérison parfaite.

Herman, Baetjer et Doull [172], comme Hewitt et Cutts [174] et d'autres, ont observé chez leurs étudiants d'Amérique des réactions de Mantoux (0.1 mgr.) négatives même en présence de larges calcifications rable selon Hayek », soit plus vraisemblablement tuberculeuse.

Schürmann [328], dans son abondant matériel nécropsique (1.000 chez des sujets de 0 à 92 ans), a trouvé un complexe primaire récent, ayant entraîné une fraîche généralisation, à côté d'un complexe ancien calcifié, les deux fort typiques, chez un homme de 72 ans.

Sur le terrain expérimental, Calmette et Guérin [71], infectant de jeunes bovidés avec une faible dose de bacilles virulents et les isolant de toute surinfection, ceux-ci ne réagissaient souvent qu'après 4 à 6 mois, puis cessaient de réagir en moyenne après 12 à 18 mois, les petites cicatrices sous-pleurales obtenues après infection par la voie buccale, inoculées au cobaye, ne tuberculisaient plus ce rongeur. Selon Cal-

(1) Schlossmann et ses élèves ont utilisé des doses colossales de tuberculine à titre diagnostic: un enfant de 6 mois et demi reçut ainsi de 10 mgr. jusqu'à 20.000 mgr. par la voie sous-cutanée (sans troubles consécutifs).

mettre, à une telle guérison complète peut succéder une nouvelle infection, identique à celles qu'on observe sur un terrain vierge (analogie avec la syphilis). En clinique humaine pourtant, ces faits doivent être tenus pour tout à fait exceptionnels (Calmette).

Bahrd, chez le cobaye, Klemperer, chez le lapin, ont vu arriver l'anergie après extirpation du foyer expérimental.

Stuart Willis a vu des cobayes infectés avec des bacilles peu virulents, mais souvent, à dose massive, résister à l'infection, puis cesser peu à peu à réagir à la tuberculine.

Selter a observé le même phénomène.

Chez l'homme, Heimbeck, Hamburger, Selter admettent la possibilité de cette négativation tuberculinique en cas de lésions éteintes, mais pour eux, une telle guérison ne doit pas se voir en pratique. R. Debré est du même avis : « ...personne parmi les auteurs français n'a vu disparaître chez un individu déterminé une cutiréaction précédemment positive, même sous l'influence de la guérison clinique de sa tuberculose.... En tout cas, l'évolution vers la négativation d'une cuti positive doit être un fait exceptionnel... » [98].

De l'enquête conduite en 1928 par notre Maître, J. Troisier [359], chez les vieillards de 70 à 96 ans de maisons de retraite de l'Assistance publique à Paris, il résulte que 7,35 % en bloc présentaient une cuti négative, répétée plusieurs fois (11,1 % chez les octogénaires). Ces réactions devenaient positives après administration de B. C. G. sous la peau, l'organisme de ces vieillards se comportant comme un organisme neuf. Tout concordait pour considérer l'anergie de ces vieillards comme des anergies de sujets neufs, et nullement comme des anergies de guérison complète. « Nous attendons encore le cas du tuberculeux, à évolution clinique indiscutable, qui, à 80 ans, serait telle-

ment guéri que sa réaction tuberculinique serait devenue négative » (J. Troisier).

Les cas de tuberculose aiguë d'allure primitive existent chez des sujets de la soixantaine (1).

Quoiqu'il en soit, il existe des faits troublants observés de divers côtés. Un de ces faits est considéré comme acquis : l'organisme peut se retrouver parasité par des bacilles tuberculeux en petit nombre ou peu virulents sans que l'on puisse déceler leur présence d'aucune manière. D'autre part, la question de la guérison biologique de la tuberculose, considérée déjà comme très fréquente par certains, semble mériter qu'on s'y attarde davantage (observations tuberculini-ques à poursuivre de longues années sur de mêmes malades).

(1) Nous avons eu connaissance récemment d'un fait de cet ordre chez un Européen de 72 ans, ayant toujours vécu au grand air et qui n'a jamais toussé de sa vie. Après un contact de 1 mois avec un fils réformé de guerre à 100 % (B. K. dans les crachats), il retourna au Maroc où il habitait depuis des années, un mois et demi après le contact s'installa un syndrome infectieux avec fièvre continue à 39°5. Pas d'hématozoaires dans le sang. Mais l'examen des crachats montra une vraie purée de B. K. Evolution fatale en 3 semaines.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE DE LA PRIMO-INFECTION

A. — ÉTUDES CLASSIQUES LA PRIMO-INFECTION DANS LES RACES PRIMITIVES CHEZ LES TRANSPLANTÉS L'EXPÉRIENCE DE LA GUERRE

Quand la tuberculose surprend un sujet « neuf », c'est-à-dire n'ayant jamais subi aucun contact antérieur avec le bacille de Koch, le tableau clinique prend une allure spéciale, souvent aiguë et maligne, que les anciens observateurs n'ont pas manqué de signaler. Des cas isolés ont été ainsi étudiés depuis longtemps.

La primo-infection tuberculeuse de l'adulte se voit en effet dans des circonstances variées :

1° C'est un indigène d'une race primitive qui arrive directement dans une grosse agglomération moderne.

Ou c'est un paysan de nos contrées, resté attaché à

la terre de ses ancêtres, qui vient à la ville, et y subit un contact bacillaire intense.

Ces deux éventualités se sont produites sur une large échelle pendant la dernière guerre, où des masses humaines considérables, importées des colonies et des dominions, ou mobilisées dans la métropole même, constituant dans les deux cas un contingent « vierge » de bacilles, se sont trouvées transplantées en milieu plus pénétré que le leur par la tuberculose.

2° C'est un cracheur de bacilles qui arrive dans une région à endémicité tuberculeuse très faible, et qui y sème l'infection sur un terrain très réceptif.

L'infection bacillaire dans les races primitives.

Nombreux sont les mémoires ayant trait aux formes cliniques de la tuberculose, quand elle fait son entrée dans une contrée « neuve ».

Au Congo belge (J. Rodhain [311]) l'infection aurait été apportée par les Arabes, trafiquants d'esclaves partis de la côte. On observait ainsi surtout des foyers isolés, où la tuberculose revêtait une forme rapidement mortelle. Depuis la colonisation belge, l'extension est devenue de plus en plus uniforme, mais la tuberculose conserve encore à certains endroits un caractère grave, qui fit prendre au Gouverneur des mesures sévères dès 1920 (hygiène, alimentation, visas d'entrée, camps de ségrégation, peut-être B. C. G.).

L'index d'infection y est très variable parmi les enfants des missions et les soldats indigènes de 5 % à 54 % suivant les régions, instituteurs infectés, etc.).

A la Jamaïque, E. Opie et E. Isaacs [265 bis] ont insisté récemment sur la fréquence et la gravité de la tuberculose chez les indigènes revenant chez eux après un séjour dans les cités (50 % de formes fatales en moins d'un an). Les autopsies ont montré dans la moi-

tié des cas, des lésions de primo-infection du type infantile.

A Java, Heinemann [170], à l'île Maurice, Anderson [6], en Nouvelle-Guinée, au Chili, dans les pampas argentines, partout les auteurs insistent sur le caractère rapidement évolutif de la tuberculose au moment de s'installer dans le pays, ou quand un indigène de ces régions venait à la ville.

Intéressantes à signaler sont les constatations de deux auteurs japonais, Arima et Ishihara [13], qui ont pu observer de véritables petites épidémies tuberculeuses locales, très meurtrières. L'une, particulièrement instructive, était allumée par une ouvrière d'un grand centre industriel qui, y ayant contracté une tuberculose pulmonaire évolutive, était retournée dans son village pour s'y soigner.

Chez les Indiens de l'Amérique du Nord, Fergusson [131] précise que vers 1884, avec l'institution des écoles, la tuberculose se propagea sous une forme épidémique grave durant une vingtaine d'années. Dans une première phase, les personnes de tout âge étaient atteintes, sur un mode souvent aigu et rapidement fatal (avec gravité particulière chez les enfants au-dessous de 5 ans). Chez certains sujets l'infection s'apaisa pour prendre ensuite une évolution chronique. La mortalité par tuberculose était au début de la pénétration de l'infection de 26,8 %. La génération actuelle d'Indiens, dont 26 % dès l'âge de 11 ans réagissent à la tuberculine, reste encore plus sensible aux bacilles que les hommes blancs qui les environnent (mortalité environ 20 fois supérieure). Mais leur résistance à l'infection a certainement augmenté de génération en génération. Fergusson pense que le croisement avec les blancs est un facteur important dans l'établissement de cette immunité. Comme dans les pandémies mondiales en général, la flambée bacillaire s'est éteinte lorsqu'elle s'est trouvée opposée aux su-

jets les plus vigoureux de la race, les éléments moins résistants ayant été éliminés. C'est là un principe général de l'épidémiologie et de l'immunologie (immunité innée de sélection).

D'après Stephan Maher [236] pourtant la tuberculose semble exister de longue date chez les Indiens. Dans les relations des Jésuites (Pères Lejeune, Le Mercier, 1640), on retrouve la notion de la scrofule très fréquente et de phtisie hémorragique (dans une même famille). Daniel Gookin dit « qu'une fièvre hectique aboutissant à la consommation est une affection commune et mortelle chez les Indiens... chez qui, avant la venue des Anglais, deux maladies donnaient la plus grande mortalité, la consommation et la fièvre jaune ». Vers 1840, le missionnaire médical Thomas Williamson rapporte que la moitié des Indiens de plus de 10 ans qui meurent, sont emportés par la consommation. Ce sont le plus souvent des morts rapides.

Dans les steppes de la mer Caspienne, des faits analogues ont été signalés par Khlopine, chez les Kal-mouks (ultérieurement examinés à la tuberculine par Metchnikoff et ses collaborateurs), dont les enfants se rendaient à l'école à Astrakan.

En Europe, il en va de même des pays à faible densité de population. Ainsi en Norvège, A. Johannessen, un des premiers qui se soit occupé de la question, a publié le résultat de ses observations faites dans l'école normale d'Oslo de 1873 à 1887. La mortalité tuberculeuse y était de 3,9 % contre 0,1 % de la population globale de Norvège. Les élèves originaires de la partie Est du pays, où la tuberculose était commune, décédaient avec le taux de 1,8 %, les élèves de la partie Ouest de Norvège, dans les familles desquels il n'y avait pas de bacillaires, présentaient, par contre, une mortalité énorme de 17,4 %. C'était les élèves les plus vigoureux de l'école (d'après M. Arborelius). Les médecins militaires autrichiens ont vu que

la tuberculose emportait de préférence les soldats originaires de Bosnie et de Herzégovine où la tuberculose était rare.

Des constatations analogues ont été faites dans diverses armées, et les cas de phtisie rapide emportant les plus beaux « gaillards » sont restés classiques.

L'expérience de la guerre.

La mobilisation des contingents coloniaux et des dominions a eu pour effet de déraciner des masses énormes d'indigènes.

Ces possessions éparses à travers le globe, avaient en général des index d'infection très bas (en Guinée 1,8 %). Ces circonstances étaient exceptionnellement favorables à des recherches systématisées, conduites en grand, avec le secours de la radiologie, de la tuberculine, des vérifications nécropsiques.

Borrel [55] a étudié le comportement des noirs du Sénégal, venus directement en France. En 1912 en Afrique occidentale française, sous la direction de Calmette [66], une enquête au Pirquet avait montré un index de 4, 5, 7 % dans les villages de l'intérieur, et de 20 à 30 % dans les villes, chiffres très bas par rapport à ceux de la métropole. Eprouvés au Pirquet à leur débarquement dans les camps de Fréjus et de Saint-Raphaël, 4 à 5 % seulement des tirailleurs sénégalais avaient une réaction positive. Ces hommes sans défense contre les bacilles tuberculeux devaient s'infecter rapidement dans la promiscuité des baraquements. En effet, les cas graves et mortels allaient rapidement en augmentant.

FORMES CLINIQUES DES NOIRS. — Nosologiquement, on rencontrait des formes miliaires dans presque 25 % des cas, des pneumonies et broncho-pneumonies caécuses dans 30 % des cas, des tuberculoses pleuro-

péritonéo-péricardiques dans 10 % des cas environ. Toutes ces formes, rapidement mortelles en quelques semaines en moyenne, étaient précédées d'une période d'imprégnation d'environ 1 à 2 mois pendant laquelle l'atteinte bacillaire communiquait à ces noirs un habitus spécial, facilement reconnaissable : peau sèche, écailleuse et terne, muscles flasques, disparition du tissu cellulaire sous-cutané, le tout coïncidant avec l'apparition d'un ou de plusieurs ganglions sus-claviculaires.

Ces adénopathies aiguës énormes, en voie de caséification, surtout sus-claviculaires et hilaires, étaient retrouvées avec une grande fréquence à l'autopsie (respectivement 75 % et 85 %). La phthisie chronique était rare sur ce terrain vierge (5 % d'après Blazy [50]). Faisons encore remarquer la rareté des expectorations bacillifères (20 %) sur laquelle tous les auteurs ont insisté. (A. Dufourt (Lyon) émet l'hypothèse que des lésions aussi aiguës et énormes, sans bacilles, pourraient être dues à l'ultra-virus). Les facteurs favorisants, la mauvaise hygiène, le climat, l'alcool, le surmenage physique peut-être, semblent avoir joué un rôle dans ces évolutions rapides. Mais Borrel, et d'autres, ont insisté sur le fait que ces formes aiguës n'étaient pas l'apanage exclusif de la race noire.

Le facteur race ne joue pas. C'est avant tout le terrain neuf qui conditionne l'évolution aiguë.

En effet, des nègres vivant dans les bas-fonds des grandes cités américaines étaient biologiquement assimilables à leurs concitoyens blancs, alors que vice-versa des blancs vivant isolés dans des fermes, sans commerce avec leurs semblables, n'avaient pas de réaction à la tuberculine et se comportaient comme les noirs sénégalais et les canaques.

Les Malgaches et les Annamites, chez qui la tuberculose est assez répandue, se sont montrés plus résistants.

Ch. Roubier [315], Broquet et Morenas [60], Blazy [50], d'autres encore se sont intéressés à la question en France.

Cummins [93] a dressé des tableaux comparatifs de la morbidité et de la mortalité pour tous les corps de troupes anglais de la British Expeditionary Force : chez les troupes du Sud-Afrique (South African Native Labour Corps) la mortalité tuberculeuse était de 76 %, alors que celle des troupes britanniques (British and Dominion troops) était d'environ 6 % seulement. Entre ces deux extrêmes s'intercalent les taux des autres corps du contingent domaniaal anglais.

Cummins fait remarquer que cette mortalité élevée n'est pas due, comme on l'a prétendu, à l'hygiène défectueuse (alimentation, alcool, habitation, etc...), car des précautions spéciales avaient été prises pendant la guerre à cet égard, pour éviter tout risque nouveau à ces indigènes qu'on savait déjà ultra-sensibles à l'infection tuberculeuse.

Le défaut d'hygiène a souvent été observé dans certains pays éloignés (Groenland) comme facteur de tuberculoses malignes.

La race n'a rien à voir, selon Cummins également, avec le degré plus ou moins grand de sensibilité à l'infection. C'est l'immunité antituberculeuse, acquise par les générations antérieures qui compte. Anderson [6] a estimé à 100 ou 200 ans le délai nécessaire au développement de cette résistance, au degré même où elle existe dans nos pays civilisés.

En Allemagne, Grüber [149] a fait des constatations similaires sur les noirs. Anatomiquement il insiste sur la fréquence des foyers pneumoniques caséux, sur l'absence de cavernes, sur la formation de véritables paquets ganglionnaires au niveau du hile et du médiastin, comme on le voit chez les enfants. La mort était due le plus souvent à d'énormes épanchements de la plèvre, du péricarde, ou du péritoine, souvent hémorragiques, sinon à la granulie méningée.

Ronzoni [313], chez les soldats italiens originaires de zones isolées et montagneuses des Abruzzes et de Sicile, où la tuberculose était à peu près inconnue, a observé l'allure maligne de leur tuberculose. Le même fait s'est produit sous forme de petites épidémies de tuberculoses rapides, atteignant surtout les femmes dans certains centres agricoles de Lombardie à moyens de communications rudimentaires et à population sédentaire, au retour dans leurs familles de soldats réformés pour tuberculose pulmonaire.

Bergerhof [33], chez les soldats turcs, anciens paysans d'Anatolie, d'autres encore, sans les énumérer, ont vu les mêmes faits. Ils insistent tous sur les traits communs avec la tuberculose infantile.

Faisons remarquer, en passant, qu'il manque souvent au diagnostic de primo-infection le critère de certitude, la réaction tuberculinique négative antérieure. Mais le tableau clinique et les trouvailles de l'autopsie (ganglions caséux, absence de lésions anciennes) étaient si typiques !

D'autre part, ces formes aiguës n'étaient pas la règle absolue. On a en effet bien pu observer des évolutions sub-aiguës et des formes bénignes, mais ces cas sont restés dans l'ombre.

Le passage à la positivité de la cuti-réaction après un certain séjour en France, s'est accompagné souvent de signes cliniques assez bénins, comme on le voit couramment dans nos pays civilisés. Faut-il voir là l'effet de certains facteurs, comme la pauci-infection ou la virulence atténuée des bacilles ?

B. — ÉTUDES RÉCENTES
LA PRIMO-INFECTION DE L'ADULTE BLANC
DE NOS CONTRÉES
LES FORMES CLINIQUES

Après la guerre, la question de la primo-infection tuberculeuse surtout chez l'adulte, a pris une tournure nouvelle. Il semble que l'attention des cliniciens ait été mise en éveil par l'apparition massive de ces formes initiales de la tuberculose durant les hostilités.

Nombreuses sont les observations publiées de différents côtés. La plupart concernent encore des sujets de races colorées. (G. Paiseau et A. Lambling [268] ont observé ainsi un Sénégalais ; Buffé et David un soldat de l'armée de Salonique ; Meersseman, Marot et Lumaret [243] un Algérien, etc...). Tous ces auteurs insistent sur l'arrivée récente dans la métropole, l'allure aiguë broncho-pneumonique, pneumonique caséuse ou granulique, sur la présence à l'autopsie, de ganglions caséifiés en masse, véritables marrons cuits, comme on les trouve chez le jeune enfant.

Plus intéressants pour nous sont les cas concernant des adultes blancs de nos pays. Il s'agit pour la plupart d'adultes de régions rurales, venus dans un centre plus intimement tuberculisé.

E. Sergent et Mme Gouin [335], assistante sociale, ont montré l'importance du contingent provincial parmi les malades tuberculeux des hôpitaux de Paris. Sur plus de 3.000 tuberculeux de la Charité environ les deux tiers venaient de la province (pour l'année 1928, 107 bacillaires nés à Paris contre 154 provenant de régions rurales). C'est surtout dans les deux premières années du séjour à Paris que la tuberculose éclate chez les sujets âgés de moins de 30 ans. Les

formes observées dans ces conditions ont une allure aiguë, à marche rapide.

Pour E. Sergent, les raisons de cette « désertion des campagnes » sont par importance décroissante : le service militaire, qui retient à la ville de nombreux sujets, leur service terminé ; la facilité des moyens de transports qui décide davantage les paysans à se rendre en ville ; la liberté et les plaisirs de la vie urbaine ; l'obtention d'un salaire plus élevé ; enfin l'idée (erronée) que le travail de la ville est moins pénible, de sorte que l'on y envoie des jeunes gens et jeunes filles dont le « rendement » n'est pas suffisant à la campagne.

Ce fait que la mortalité tuberculeuse est plus élevée parmi la population rurale, qu'elle soit transplantée dans les villes ou infectée à la campagne même, est une règle générale, confirmée chaque année par les organismes officiels. L'office international d'hygiène publique, dans sa session ordinaire d'octobre 1931, a constaté d'après de nombreux comptes rendus, qu'entre l'âge de 20 à 40 ans, la mortalité par tuberculose est plus élevée dans les districts ruraux que dans les villes tant en France qu'en Pologne, Tchécoslovaquie, Suède, Norvège, Etats-Unis ; qu'en Allemagne la mortalité tuberculeuse des paysans propriétaires est plus élevée que celle des ouvriers des centres industriels. La gravité de la tuberculose et sa mortalité vont en raison inverse du degré d'industrialisation des campagnes.

La notion de primo-infection tuberculeuse est bien établie, chez l'adulte.

Selon Ameuille (1) « ...on voit quelquefois chez l'adulte des tuberculeuses ganglionnaires trachéo-bronchiques volumineuses et casécuses de type infantile. Nous

(1) In Traité de Pathologie Méd. et Thérapeutique appliquée. Maloine, 1921, t. XVIII, p. 592.

croyons qu'il s'agit là de réactions spéciales aux tuberculoses de première infection se développant sur un terrain vierge de toute atteinte tuberculeuse antérieure. »

Les observations des formes tuberculeuses initiales duement observées chez l'adulte européen, ont fait souvent l'objet de communications scientifiques.

Les plus connues sont celles de A. Cain et P. Hillemand (1921) [63-64] concernant une jeune femme de 22 ans, emportée par une broncho-pneumonie tuberculeuse.

De Lemierre, L. Kindberg et Et. Bernard [223], qui ont observé en 1924 un cas schématique chez un homme de 31 ans, originaire de la Sardaigne, à Paris depuis 8 mois seulement, et qui est mort de méningite tuberculeuse consécutive à une affection aiguë des voies respiratoires et dont l'autopsie montra une granulie généralisée, et à la partie inférieure du lobe supérieur droit une caverne grosse comme une noisette, en relation avec elle, un gros ganglion péribronchique caséifié en masse. Le tout coïncidait avec l'absence de toute lésion bacillaire antérieure.

En 1924 également, E. Sergent, Cottenot et Durand [338] ont publié l'observation d'un cordonnier de 22 ans, à Paris depuis 2 ans, mort après quelques mois de maladie d'une tuberculose miliaire. A l'autopsie : un ganglion caséeux hilair, gros comme une mandarine, sans lésions anciennes.

Génévrier [139], bientôt après, rapporta également deux cas des plus typiques.

En 1927, Léon Bernard, M. Salomon et M. Lelong [43] ont vu une typho-bacillose typique suivie de localisation péritonéale, évoluer chez une Bretonne âgée de 30 ans, après un séjour de un an dans la capitale. La cuti était très forte. La radioscopie montrait une lésion hilair typique, les réactions des anticorps était positive (+ 4) et la sédimentation très élevée.

C. Gamna [136] en 1930 a rapporté un cas fort in-

téressant : un jeune forgeron de 20 ans, de famille saine et sans antécédents suspects, est pris d'un état infectieux pulmonaire banal, l'intradermo-réaction tuberculinique est négative. L'examen radiologique montre un complexe primaire typique.

L'évolution se termina à la sixième semaine par une granulie généralisée. L'autopsie montra au niveau du hile gauche un gros paquet de ganglions caséeux gros comme un œuf de pigeon, d'autres ganglions caséeux furent trouvés le long de la bronche gauche de la trachée jusqu'au confluent veineux. Pas d'autres lésions bacillaires anciennes.

P. Jacob [182] a signalé récemment un cas observé par lui chez un jeune Parisien de 20 ans, chez qui la radiologie montra une ombre juxta-hilaire droite, arrondie, bien limitée, et dont l'évolution s'est terminée après plusieurs mois par une généralisation mortelle. « Ces exemples sont d'autant plus fréquents, qu'on observe des populations moins denses, des sujets vivant par petits groupes, ayant entre eux des rapports moins fréquents ».

Tous les phthisiologues ont eu l'occasion d'observer de ces formes initiales tardives, du moins admettent-ils tous leur possibilité (1). C'est en effet l'état allergique et l'immunité conférée par lui, qui, plus que l'âge en lui-même, gouverne l'évolution et les formes anatomo-cliniques de la tuberculose. A remarquer que ces sujets échouent plutôt dans les services de médecine générale.

Rappelons que sur le terrain anatomique, Ghon et Pototschnig [144] ont signalé des cas de primo-infections tardives des plus probables, sinon absolument certains : adénopathies hilaires caséeuses, et absence d'autres lésions anciennes chez un homme de 34 ans, et un autre de 42 ans : garde-forestier ayant toujours

(1) Cf. E. Sergent, L. Bernard, R. Debré. Discussion du rapport de J. Troisier et M. Bariéty à l'Acad. de Médecine.

vécu en plein air, placé dans un asile psychiatrique où il a contracté la tuberculose, retrouvée accessoirement à l'autopsie.

Fried cite le cas d'un homme de 59 ans, qui fit une tuberculose hilaire aiguë mortelle.

L'évolution générale de la primo-infection tuberculeuse chez l'adulte est la même que chez l'enfant : après un contage intense, plus difficilement repérable chez l'adulte (1) que dans le jeune âge, où la contagion familiale, surtout maternelle, est presque la règle, une période de latence plus ou moins longue — période d'incubation ou ante-allergique — va aboutir à la période d'invasion tuberculeuse, plus ou moins dramatique, suivant la forme clinique. L'évolution de ces formes est sous la dépendance étroite de la généralisation.

I. — *Incubation, ou période ante-allergique* *de R. Debré.*

C'est le délai compris entre le moment de la contagion et celui de l'apparition de la réactivité à la tuberculine. Sa durée est essentiellement variable. Expérimentalement, Nobécourt et Mantoux, Hamburger et Kleinschmidt, L. Bernard, R. Debré ont trouvé dans diverses espèces animales des réactions tuberculiniques positives en un délai variant entre 6 jours (pour 0 mgr. 1 de B. K. inoculés) à 3 mois et demi environ. Les études poursuivies en clinique par R. Debré avec Paraf, Jacquet [99], Laplane [97], Dautrebande [98], ont montré que chez le nourrisson primo-infecté, on arrivait presque toujours à retrouver la source de contagion et très fréquemment même le moment de la contamination, avec une précision souvent inattendue. Il est donc possible, en isolant l'enfant de

(1) Pour Heckscher (*l. c.*) on retrouverait la contagion familiale dans la moitié des cas chez l'adulte.

toute réinfection maternelle ou autre, de déterminer la durée de la période ante-allergique par la méthode des cuti-réactions pratiquées à intervalles réguliers.

Cette durée, comme chez l'animal d'expérience, est inversement proportionnelle à la quantité des bacilles infectants : « Une infection discrète sera suivie d'une période ante-allergique longue, puis d'une maladie bénigne, voire même latente, tandis qu'une infection massive sera suivie d'une période ante-allergique courte, c'est-à-dire d'une incubation brève, puis d'une tuberculose mortelle ». R. Debré, J. Paraf et L. Dautrebande [98].

La durée moyenne est de 2 à 3 mois. Supérieure à six semaines, le pronostic serait très mauvais, il serait favorable si elle est supérieure à 2 mois et demi. Ainsi, chez des enfants morts de tuberculoses aiguës (Hamburger, Dietl), la durée d'incubation variait entre 17 et 21 jours seulement.

Aucun signe n'attire l'attention pendant cette période : elle est d'une latence complète.

Et ce silence est le même quelle que soit la forme que va revêtir la tuberculose qui va évoluer, forme maligne ou occulte (Hamburger).

II. — *L'invasion tuberculeuse.*

Elle est plus ou moins bruyante, marquée par des symptômes généraux dont le plus constant est la fièvre, plus ou moins élevée, accompagnée d'une atteinte plus ou moins marquée de l'état général (amaigrissement, troubles digestifs...), avec complexe pneumoganglionnaire radiologique et l'hypersensibilité tuberculinique du début de l'allergie.

La tuberculose va ensuite évoluer suivant l'une ou l'autre des formes cliniques de la primo-infection de l'adulte.

Les formes cliniques.

Celles-ci, en l'état actuel de la question, sont déjà très nombreuses, mais un grand nombre d'entre elles sont encore mal précisées. Nous n'avons vu jusqu'ici qu'une face du problème, à savoir :

LES FORMES AIGUES, rapidement mortelles en général. Ce sont les formes des races noires, observées pendant la guerre, ce sont les formes des observations citées plus haut, avec tantôt dissémination granulique, tantôt broncho-pneumonie ou pneumonie caséeuses, tantôt méningite. Il semble que ce soient justement les sujets à qui on a pu éviter la contagion dans l'enfance qui soient sujets à contracter ces formes aiguës tardives.

Mais chez l'adulte blanc de nos pays, à endémicité tuberculeuse plus ou moins prononcée, telle n'est pas l'allure habituelle de la primo-infection.

LES FORMES BÉNIGNES curables sont plus couramment observées. C'est ce qui résulte des recherches faites ces dernières années, à une vaste échelle et d'une manière systématisée par les auteurs américains et scandinaves déjà cités. Retenons ici plus spécialement les contributions marquantes de A. Heimbeck, H. Heckscher, et M. Arborelius.

Le passage à la positivité des réactions tuberculini-ques, qui a été à la base de tous ces travaux, est le seul critère des formes occultes.

Dans l'étude de Mäns Arborelius déjà citée [10], portant sur les recrues de la garnison de Stockholm, sur 582 sujets ne réagissant pas au Mantoux au début, 14 % ont eu une réaction positive à la fin du service (4 à 6 mois). Parmi ces 14 % :

1,7 % ont fait une *affection cliniquement patente* avec symptômes subjectifs et objectifs divers.

3,7 % ne sont pas tombés malades subjectivement, mais ont présenté des troubles objectifs très nets, surtout radiologiques (*formes abortives*).

8,6 % n'ont présenté ni troubles subjectifs ni troubles objectifs. La réaction tuberculinique positive est restée le seul signe manifeste que l'infection a eu lieu (*formes occultes*).

Des manifestations souvent observées sont l'érythème noueux, la pleurésie liquidienne, et des infections d'allure broncho-pneumonique, formes parfois accompagnées de conjonctivites phlycténulaires.

Le matériel trop exigü ne permet évidemment pas de conclusions fermes. Les chiffres obtenus donnent cependant une idée sur la proportion respective des formes manifestes, ou latentes: environ 5 primo-infections occultes, et 2 abortives pour 1 infection manifeste cliniquement.

H. Heckscher [164], chez les conscrits danois, a trouvé un nombre très élevé de ces formes occultes. Selon lui, la plupart même des primo-infections ne donnent pas de signes de maladie, formes asymptomatiques, le passage à la positivité de la réaction tuberculinique est insensible. Toute la population danoise se comporterait de même. Mêmes constatations chez les élèves-infirmières du Bispebjærg Hospital par Meulengracht [246].

Retenons donc l'importance de ces *primo-infections tuberculeuses* « *inapparentes* » de l'adulte, que nous rapprocherons de la forme floride du nourrisson décrite par R. Debré et Joannon [102], forme sans histoire clinique décelée seulement par la radiographie et la tuberculine.

Nous ferons remarquer aussi que la tuberculose se rapproche, à ce point de vue, des autres pandémies sociales que sont la syphilis et le paludisme. L'une comme l'autre peuvent s'installer sans que le début

soit manifeste cliniquement — syphilis décapitée, absence de paludisme de primo-invasion.

La latence de ces formes initiales de l'adulte s'explique cliniquement par la profondeur du foyer pneumonique et l'absence de la congestion périfocale épithuberculeuse. On sait en effet que c'est celle-ci qui détermine chez l'enfant la plupart des signes physiques.

Entre les formes aiguës et les formes latentes des aspects cliniques mal classés, très variés et d'allure banale peuvent se voir, le passage des unes aux autres se faisant de manière très imprécise, de sorte qu'il devient difficile d'en isoler les formes cliniques : *formes volontiers qualifiées de bronchite ordinaire, de grippe* plus ou moins bénigne, de *congestion pulmonaire*, souvent traînante. Les signes fonctionnels en sont ceux d'une affection respiratoire banale : points de côté, frissons, toux, parfois céphalée, accompagnés d'une atteinte plus ou moins marquée de l'état général, tout se bornant parfois à une température peu élevée, un malaise léger avec fatigue et toux discrète. Le diagnostic de ces formes est fait avant tout par les examens para-cliniques.

Il est permis d'avancer que des recherches à venir, entreprises surtout dans les services de médecine générale, destinés à défricher toute cette zone peu connue de la primo-tuberculisation, donneront des résultats d'une fécondité insoupçonnée.

Certaines manifestations ont pourtant un aspect plus spécial, méritant d'être nettement isolées.

Ainsi la *forme accompagnée de Conjonctivite phlycténulaire*, qui est considérée par certains auteurs comme pathognomonique de la primo-infection (Wessely). Le mécanisme de l'inoculation directe, conjonctivale, semble devoir être retenu du moins dans certains cas. Dans le matériel d'Arborelius nous trouvons plusieurs exemples typiques de cette forme. Herman a observé un cas également schématique chez un étu-

diant en médecine de Baltimore : Mantoux négatif à 1 mgr. en mai 1928. Durant l'été, le jeune homme travaille dans un sanatorium et en automne (2 à 3 mois après le contagé) il fait une kératite, avec Mantoux très fortement positif à 0,1 mgr. de tuberculine.

Nous insisterons davantage sur la :

FORME AVEC PLEURÉSIE très fréquente. Il existe en effet une grande tendance à l'exsudation pleurale, au stade initial de la tuberculose. Souvent dues à une irritation par contiguïté ou même par continuité avec un foyer initial cortical et sous-pleural, elles peuvent se borner à une pleurite sèche banale. Mais plus souvent l'exsudation réalise la pleurésie séro-fibrineuse. Les recherches anatomiques (Kuss, Ghon...) avaient déjà montré la fréquence de ces réactions pleurales de voisinage. La métastase ganglio-hilaire est elle-même en rapports étroits avec la plèvre médiastinale, surtout par l'entremise de la congestion œdémateuse péri-focale. Ce rôle des ganglions trachéo-bronchiques a été souligné par Arborelius et Akerrén [12], May [242], etc....

L'exsudat dans ces conditions serait amicrobien à l'examen direct et à l'inoculation. Mais encore faut-il tenir compte des inoculations paucibacillaires, des propriétés bactéricides du liquide (Courmont et Gardère [90]).

D'autres invoquent la voie hématogène.

La pleurésie séro-fibrineuse a été observée, comme manifestation vraiment initiale de la tuberculisation par de nombreux auteurs (Hamburger [160], Monti [247], Eckerström [117], etc...). Les cas d'Arborelius sont tous en rapport avec la tuberculose de primo-infection, mais n'en constituent pas le symptôme proprement initial. Il semble bien qu'on les observe surtout dans les premières semaines ou les premiers mois suivant le début réel, et d'autant plus fréquents que

le sujet est plus âgé. Elles appartiennent donc plutôt au stade secondaire. La pleurésie a suivi de près la primo-infection dans un tiers des cas d'Arborelius.

Heimbeck, chez ses infirmières, observa de 1924 à 1926, 56 cas de tuberculoses initiales, parmi lesquels 12 pleurésies et 12 E. N. (cf. plus loin).

A. Kristenson [205], dans son étude sur l'infection tuberculeuse des élèves-infirmières de l'hôpital d'Upsala, considère la pleurésie et l'E. N. comme des manifestations habituelles de la primo-infection.

C. Hambro [156] a vu E. N. et pleurésies intriquées, être la première réponse de l'organisme vis-à-vis de l'infection bacillaire. En règle générale, la pleurésie suit de près l'E. N. (27 cas), mais 3 fois (sur 62 cas), ces rapports étaient inversés. Dans presque la moitié des cas, E. N. et pleurésies sont survenus chez le même sujet.

Pronostic de la pleurésie initiale. — Quel est l'avenir de ces pleurétiques? Des manifestations tuberculeuses diverses peuvent suivre une pleurésie, à plus ou moins lointaine échéance, comme du reste l'E. N.

Ces deux affections ont souvent été mises en parallèle à ce point de vue, et on a souvent recherché la pleurésie (ou l'E. N.) dans les antécédents de tuberculeux.

Schröder aurait retrouvé chez 1.000 tuberculeux, 285 pleurésies initiales, chiffre énorme comparé aux classiques (Koester 8,1 %, Grober 8,8 %, etc., cité par Arborelius).

Sten Eckerström [117], de 1925 à 1930, chez 1.910 patients nouvellement admis à l'hôpital des tuberculeux de Göteborg, a retrouvé 211 (11 %) pleurésies vraiment initiales (l'auteur élimine les cas qui étaient précédés d'un E. N. ou simplement d'une onde thermique suivie d'une phase apyrétique) (typhobacilliose?). La fréquence maxima se situait entre 16 et 30 ans, sans prédilection de sexe. Le contact bacillaire a été

retrouvé dans 48,8 % des cas. La tuberculose est apparue pour la moitié des cas dans la première ou la deuxième année suivant la pleurésie. Dans la première année se placent également les tuberculoses sévères, mortelles (13,7 % du total des pleurésies initiales).

Selon Scheel et Föien [326], sur près de 1.000 cas de pleurésies primitives, 22,4 % étaient suivies de tuberculose, dont 9,9 % mortelles.

Arborelius, sur ses 112 pleurésies a eu à enregistrer 21 cas de tuberculose ultérieure (18,7 %) dont 10 mortelles (8,9 %). La tuberculose s'est manifestée en l'espace d'un an dans 4 sur les 11 cas restants, et sur les 10 cas de tuberculose mortelle, 6 ont conduit à la mort en 2 ans 1/2.

R. Borelius [54] enfin a minutieusement recherché les conséquences lointaines (7 ans au moins) de 230 pleurésies séro-fibrineuses, survenues la plupart chez des campagnards et traités de 1912 à 1921 à la clinique médicale de Lund. Sur 194 patients dont il a pu retrouver la trace, 12 % étaient morts de tuberculose pulmonaire, et 2,6 % de tuberculoses extrapulmonaires, 36 % de ces décès se sont produits dans les 3 années suivant la pleurésie, et 55 % dans les 5 années consécutives. Parmi les survivants 142 (ou 73 %) étaient subjectivement bien portants, et 5 (ou 2,6 %) étaient porteurs de lésions pulmonaires (en traitement). Sur les 102 sujets qui ne se plaignaient de rien, l'examen clinique, aidé de la radiologie et de l'épreuve de la sédimentation, décelèrent 6 tuberculoses pulmonaires. Les rayons X montrèrent en plus 21 autres lésions tuberculeuses et un certain nombre de cas très suspects. En y comprenant ces derniers cas, le taux de la morbidité tuberculeuse est donc de 66 %. Ces chiffres font réfléchir, et l'on comprend l'intérêt qu'ont les anciens pleurétiques, à se faire examiner périodiquement, de façon approfondie, et l'intérêt de la cure sa-

natoriale post-pleurétique, notions depuis longtemps bien établies.

Une autre forme, bien individualisée, de la primo-infection tuberculeuse, revêt l'allure de la *typho-bacillose de Landouzy*.

Comme telle elle peut se présenter à l'état de pureté, ou accompagnée de manifestations cutanées, parmi lesquelles une est à mettre à part à cause de sa fréquence et de son allure nosologique bien spéciale : *l'érythème noueux*.

C'est cette forme de typho-bacillose bénigne avec E. N., vue depuis longtemps, puis nettement individualisée par notre Maître, le Docteur J. Troisier, que nous envisagerons tout spécialement dans ce travail.

Forme avec typhobacillose.

I. — LE SYNDROME TYPHO-BACILLAIRE PUR

Depuis les premières publications de Landouzy en 1882, des études innombrables ont précisé en France les modalités cliniques de cette tuberculose aiguë bien spéciale, qu'est la typho-bacillose.

Nous ne décrivons que succinctement la forme typique de Landouzy qui est bien connue de tous. Son allure rappelle avant tout celle de la fièvre typhoïde. Nous nous bornerons à indiquer ici les nuances symptomatiques, bien mises en valeur par le grand clinicien.

C'est d'abord l'absence du tufhos véritable, la conservation complète de l'intelligence. C'est le bon état du tube digestif (langue humide, rosée, appétit heureusement conservé, absence de troubles intestinaux), l'absence de taches rosées authentiques. C'est le pouls, rapide mais non dissocié d'avec la température, très instable, dicrote quand la tension est basse. La rate

souvent normale. C'est enfin l'amaigrissement considérable du malade, dont les joues se creusent et le tissu cellulaire fond avec une rapidité invraisemblable. Après la chute thermique, c'est la convalescence bâtarde avec pouls très instable, température à tendance subfébrile, et surtout absence de la véritable boulimie des typhiques éberthiens convalescents.

Ces caractères cliniques sont assez nets pour permettre souvent le diagnostic par la simple clinique. Chez l'enfant, le problème est plus difficile en général, car on connaît chez lui la fréquence des formes atypiques de la fièvre typhoïde.

C'est là surtout que le laboratoire aura le dernier mot en montrant l'hémoculture négative, et négatif le séro-diagnostic de Widal à un taux non inférieur à 1 p. 100 pour l'Eberth, à 1 p. 450 pour les bacilles paratyphiques (tenir compte d'une vaccination antérieure).

Dans *les formes graves* également le rôle de ces réactions est primordial. La température très élevée, au-dessus de 40° avec ses oscillations très irrégulières et sa longue durée (pendant des mois), des signes généraux alarmants, dénotant une infection grave : prostration, délire, phénomènes ataxo-adyamiques, une langue sèche et rôtie, un gargouillement iliaque, de la diarrhée, et des râles de bronchite disséminés aux deux bases réalisent un tableau typhoïde complet.

Le pronostic de ces formes aiguës classiques de typho-bacillose n'est assombri que par la possibilité d'une localisation méningée ou d'un épisode granuleux plus ou moins rapprochés.

Insistons, dès ici, sur le rôle funeste de la restriction alimentaire et la thérapeutique de choc intraveineuse surtout.

A l'opposé de ces formes « malignes », la typho-bacillose peut revêtir des allures atténuées qui sont d'une observation journalière, véritables formes larvées dont le diagnostic s'égare le plus souvent : for-

mes à type d'embarras gastrique fébrile, à type d'appendicite chronique, des formes réalisant une fièvre continue étiquetée « fièvre de croissance » ou une fièvre modérée interminable, fébriculaire... (formes avec période intercalaire anormalement longue). Il existe une forme sans rémission : la localisation apparaissant dès la première phase typhique. Inversement on a isolé des formes sans localisation. Enfin, la typho-bacilliose est souvent accompagnée de manifestations cutanées, dont l'érythème noueux constitue le type.

A première vue des manifestations aussi dissimilables semblent difficiles à ranger dans un même cadre. Elles ont pourtant une individualité nosologique indiscutable : clinique, radiologique et humorale.

Cliniquement, le point commun à toutes ces formes est l'apparition chez des sujets jeunes (jusqu'à l'âge d'adultes jeunes), en général « neufs », vis-à-vis de la tuberculose, d'autre part l'évolution cyclique en ses trois phases : une phase initiale, infectieuse, parfois d'allure typhoïdique, une phase intermédiaire d'accalmie plus ou moins complète, enfin une phase de localisation tuberculeuse plus ou moins rapprochée et de nature variée. « Presque toujours les typhoïques bacillaires guéris de leur fièvre, demeurent en gestation de tuberculose, et quelques semaines, quelques mois ou plusieurs années après la septicémie aiguë initiale, ils se démasquent tuberculeux. C'est donc seulement après avoir fait un stage dans la bacilliose que le typho-bacillaire entre dans l'anatomie-pathologie et dans la symptomatologie tuberculeuse » (Landouzy).

Cette succession des phases était expliquée respectivement par la présence des bacilles dans le sang (phase initiale de bacillémie), par leur fixation en un endroit donné de l'organisme où ils se multiplient (phase de latence), jusqu'à provoquer une lésion localisée cliniquement patente (phase de localisation).

La conception septicémique était basée anatomiquement sur la découverte de granulations chez des sujets morts accidentellement pendant la phase initiale.

Expérimentalement, Yersin, inoculant des lapins par la voie veineuse avec des bacilles aviaires, provoqua la mort en 2-3 semaines, sans lésions décelables à l'autopsie. Plus tard, Gougerot, avec le même bacille et avec du bacille humain homogénéisé, reproduit chez le lapin, suivant la dose et la virulence des bacilles, diverses formes de typho-bacillose — dont beaucoup mortelles. Calmette, chez les bovidés, a obtenu des tuberculoses aiguës évoluant vers la guérison ou vers la phtisie chronique.

Mais ces résultats obtenus chez les bovidés et le lapin surtout, ne sont pas toujours comparables avec ce qui se passe en clinique humaine.

Plus intéressantes, à ce point de vue, sont les faits de typho-bacillose expérimentale provoqués chez les singes par notre Maître J. Troisier avec T. de Sanctis Monaldi [364] à l'aide du B. C. G., qui ne provoque pas de lésions caséeuses mortelles.

Utilisant des babouins non encore tuberculisés, c'est-à-dire en provenance directe de l'Afrique équatoriale française et présentant des réactions biologiques (réaction des anticorps et réaction de Vernes à la résorcine) négatives, ces auteurs leur injectaient lentement dans les veines 0.02 cgr. de B. C. G. Après une phase apyrétique de 3 jours, il s'ensuivait une courbe thermique avec température voisine de 40° et continue, identique à celle de la typho-bacillose humaine, durant 2 ou 3 septennaires, accompagnée d'amaigrissement, souvent de splénomégalie, du syndrome hématologique (mononucléose) et de réaction de fixation positive. La convalescence était de bon aloi (reprise du poids...) et aboutissait à une guérison clinique totale. Ce syndrome typho-bacillaire ne pouvait

être réalisé que sur des animaux « neufs », en effet une deuxième injection de B. C. G. (1/2 cgr.) après 5 ou 6 mois provoquait chez ces mêmes singes une fièvre élevée sans incubation, véritable phénomène d'allergie thermique accompagné d'immunité.

La typho-bacilliose ainsi réalisée était donc de pronostic essentiellement « bénin », puisque les animaux ont tous guéri.

En clinique humaine, ces faits sont fréquents, ils doivent être opposés à la typho-bacilliose classique que l'on pourrait appeler « maligne ». Nous y reviendrons à propos de l'érythème noueux.

Le même syndrome de pronostic « bénin » a été réalisé par les mêmes auteurs avec Y. Boquien [361] chez un adulte jeune, de 19 ans, récemment arrivé à Paris, ayant des réactions tuberculinique, de fixation et de séro-floculation de Vernes à la résorcine négatives, comme en ont les sujets non encore infectés par les bacilles.

Ce sujet était particulièrement exposé à Paris, surtout dans le milieu où il vivait. Une injection intraveineuse de 0,02 cgr. de B. C. G. (précédée d'une dose de 1/2 cgr. et de 0,01 cgr. pour tâter le terrain), donc une dose totale de 3,5 cgr. provoqua après une incubation silencieuse de 11 à 20 jours, une fièvre continue à 40°, oscillant plus d'un mois, accompagnée de signes cliniques atténués, splénomégalie légère, mononucléose sanguine, et réactions biologiques devenant positives. Revu 8 mois plus tard l'homme était en parfaite santé et présentait les attributs de l'immunité, tels qu'on les trouve chez les sujets qui ont fait une tuberculose spontanée à virulence atténuée, telle que la typho-bacilliose avec érythème noueux par exemple.

La pathogénie de la typho-bacilliose — la septicémie bacillaire — a été longuement discutée. Le bacille a bien été isolé à partir du sang, à la phase initiale (Laf-

forgue, A. Jousset, Gougerot, R. Debré et Bonnet). Mais cette bacillémie n'exclut pas un substratum anatomique, réclamé par de nombreux auteurs, à la suite de Hutinel en 1911. Ce serait en général une adénopathie trachéo-bronchique — opinion confirmée par la radiologie. La fièvre n'est qu'un phénomène secondaire à cette lésion.

Bard pense à une granulie discrète.

Comment expliquer alors les faits observés chez les singes et chez l'homme, injectés par la voie veineuse? Vu l'absence de complexe primaire, ces cas semblent en désaccord avec la doctrine du substratum anatomique, généralement trachéo-bronchique. En réalité, ces faits sont assimilables à la syphilis « décapitée », c'est-à-dire sans chancre d'inoculation avec son adénopathie régionale, telle qu'on a pu l'observer après des transfusions sanguines.

Dans la pathologie de la typho-bacilliose, les notions de bacillémie et de lésion trachéo-bronchique ne s'opposent pas, elles se complètent en réalité réciproquement.

La typho-bacilliose s'observe chez des sujets au moment d'installation de l'état allergique. C'est dire qu'elle fait partie du syndrome de la tuberculisation. Mais elle existe également au cours de surinfections, lorsque l'allergie subit un brusque accroissement.

Quoi qu'il en soit, elle représente le plus souvent la véritable fièvre de tuberculisation, de primo-infection tuberculeuse. Dans ce cas, on peut observer le passage à la positivité des réactions tuberculiques, surtout chez des enfants suivis et surveillés. Mais très souvent ce premier stade reste méconnu, ce n'est que la localisation ultérieure qui fait poser un diagnostic rétrospectif (Armand-Delille [16]).

Elle se voit également chez l'adolescent et l'adulte jeune, à titre plus rare. En effet, « ce n'est pas l'âge en soi qui règle l'aspect anatomo-clinique de la tuber-

culose, mais l'existence de l'état allergique ou l'ancienneté de cet état » (Léon Bernard). Les observations citées plus haut, particulièrement celles de L. Bernard, Salomon et Lelong, rentrent dans ce cadre. Courcoux a observé des cas similaires chez l'adolescent, exposés dans la thèse d'Alibert [3].

Dietl en Allemagne, Pontano [291] en Italie ont signalé des typho-bacilloses chez des adolescents.

Dans un article récent de G. Poix et G. Thoyer [288], nous en trouvons trois cas authentiques concernant des adultes jeunes.

A l'étranger, la notion de typho-bacilliose est regardée avec circonspection. On n'y trouve que la notion de « l'initial-fieber » de H. Koch [197] si discuté, admise comme phénomène constant par les uns (Uffenheimer, Knöpfelmacher), contingent pour d'autres (Kleinschmidt, Hamburger, Epstein [124-126], Wallgren, etc...), cette fièvre initiale est la même que celle décrite par les pédiatres français (Marfan, Ribadeau-Dumas, R. Debré, etc...). Une phase ascendante de 1 ou 2 jours, puis un état stationnaire entre 37°5 et 39°8 suivi d'une défervescence brusque ou en lysis, la période fébrile durant 4 à 8 jours en général, mais pouvant se prolonger jusqu'à trois semaines.

La réaction tuberculinique devient positive quelques jours après le début de la fièvre.

Nous en arrivons à :

LA TYPHO-BACILLOSE ACCOMPAGNÉE D'ÉRYTHÈME NOUEUX

L'association de ces deux éléments forme un tableau clinique vraiment très particulier, souvent rencontré dans la primo-infection tuberculeuse. Nous avons eu l'occasion de l'observer à quatre reprises en l'espace d'une année, dans le service de Médecine générale de notre Maître J. Troisier.

Ces observations ont fait l'objet de communications scientifiques (1).

Nous laisserons de côté la description clinique de l'érythème noueux en tant que manifestation cutanée. Nous exposerons brièvement l'historique de cette affection si curieuse qui a de tout temps intéressé l'opinion médicale, puis nous verrons ses rapports avec l'infection bacillaire.

I. — HISTORIQUE ET NATURE DE L'ÉRYTHÈME NOUEUX

Il n'est pas dans notre intention de passer ici en revue toute la question, si débattue de la nature de l'E. N. avec les discussions interminables qu'elle a soulevées et qu'elle continue à soulever. Nous ne donnerons ici que quelques points de repère indispensables.

A peine isolé des autres dermatoses, dans le premier tiers du siècle dernier, par Willan (dermatite contusiforme), l'E. N. se vit d'emblée rattaché au rhumatisme articulaire aigu, sur la foi d'arthralgies, plus ou moins authentiques, souvent concomitantes. Sous le parrainage illustre de Bouillaud, de Barthéz, Cornil, Cruveilhier, en France, de Mackenzie, Schönlein à l'étranger, entre autres, cette théorie fit vite son chemin.

Avec l'ère pastorienne, et les découvertes successives d'agents pathogènes, on attribua à l'E. N., en tant que détermination cutanée de maladies générales, par embolie dermique de quelques microbes, des étiologies extrêmement variées. Ces E. N. secondaires ont ainsi été signalés dans les infections à streptocoques (Orillard et Sabouraud, 1883, Bordier 1889, Janson, etc...), à pneumocoques (Antony et Bissons, 1899, Maenzen,

(1) J. Troisier, M. Bariéty, T. de Sanctis Monaldi et P. Nico. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 20 nov. 1933, p. 1302.

J. Troisier et M. Bariéty. *Bull. Acad. Méd.*, t. CX, 28 nov. 1933, p. 584.

Sacquépée), à méningocoques (Loiseleur et Monziols, Netter, etc...), à gonocoques (Herrmann, 1904), à bacilles d'Eberth (Lesieur et Marchand, Debove, Merklen et Achpise), bacilles de Klebs-Löffler (Talamon). Le paludisme (Moncorvo, Balin et Balesco), le choléra (Lacombe, la lèpre, avec B. de Hansen dans les nodules, beaucoup d'autres affections encore ont été signalées.

Des facteurs toxiques (digestifs ou médicamenteux, K. I. K. Br.) (Brocq [59]), une simple réaction nerveuse pourrait engendrer un E. N. (Sézary). (E. N. angio-neurotique, Hutinel, Lévy Fraenkel).

Nous n'insisterons pas sur cette origine poly-microbienne dont l'énumération paraîtrait fastidieuse. Mentionnons, cependant, encore l'origine syphilitique (période septicémique secondaire), soutenue dès 1880 par Mauriac, le Hongrois Huber puis Fournier. Fischl en 1920 mit en évidence des tréponèmes dans les parois d'une veine d'un nodule, après biopsie. Mais ne s'agissait-il pas dans ce cas de syphilides nodulaires de Darier et Civatte développées autour des veines atteintes de phlébites ou périphlébites secondaires.

L'origine syphilitique a été ardemment combattue, entre autres par Chauffard et Mlle Leconte.

Sans parler des E. N. fort douteux qui ont été publiés, le rôle de cette dermatose symptomatique d'infections variées a été pour le moins fort exagéré.

Le bacille de Koch devait davantage retenir l'attention des cliniciens et bactériologues.

Depuis longtemps déjà on avait signalé des rapports entre l'E. N. et la tuberculose.

Boillet en 1850 en fit le premier rapprochement (E. N. chez une jeune fille bacillaire), puis Lallier, Trousseau en France (E. N. suivi de méningite tuberculeuse, 1868).

Uffelman en Allemagne (1872), puis des observations, des monographies, des thèses, se suivent dans

divers pays en nombre impressionnant, sur ce sujet d'actualité.

Dubreuilh, dans son traité de dermatologie, assimilait l'E. N. à une variété d'érythème polymorphe, pré-ludant à des manifestations tuberculeuses. En 1905, Poncet écrivait « l'E. N. coïncide le plus souvent avec d'autres localisations de l'infection tuberculeuse, et en particulier sur les articulations (rhumatisme articulaire tuberculeux). Elle peut être la première manifestation locale d'origine tuberculeuse. Cet E. N. reconnaît pour cause l'action du poison tuberculeux, c'est une lésion toxémique d'origine bacillaire ». Son élève Pons [290] publia sa thèse bien connue (Lyon, 1905) sur ce sujet. Landouzy, dont la contribution pour cette théorie tuberculeuse est marquante, produisit 4 observations au Congrès de Reims. Calmette en 1908 remarqua déjà l'intensité de l'ophtalmo-réaction chez les sujets érythémato-nouveaux. La réaction à la tuberculine se montrait presque constamment positive, même à un âge très jeune où les réactions tuberculiniques sont encore habituellement négatives.

Bien plus, Chauffard et J. Troisier [80], 1909, remarquant la grande ressemblance des nodules érythémateux avec les lésions de l'intradermo-réaction tuberculinique, réalisèrent, par cette voie, un E. N. expérimental. Barbier et Lian, Carnot et d'autres ont confirmé bientôt ces résultats fort importants pour la doctrine.

Pollak [289], Marfan, De Stefano obtinrent le même résultat avec la simple cuti, tandis que dès 1908, Moro [250], à Munich, avait vu apparaître un E. N. typique aux deux jambes 3 jours après des frictions thoraciques avec la pommade à la tuberculine.

Gougerot et Laroche, Moussu et Le Play, Chauffard et Girard [81] réalisèrent expérimentalement le syndrome complet de l'E. N., cycle fébrile, reviviscence de nodules guéris et apparition d'éléments nouveaux.

La question paraît jugée quand Landouzy, Laederich et Richet fils [215], après biopsie d'un nodule, eurent découvert 2 bacilles de Koch authentiques, tuberculisant le cobaye, dans la paroi épaissie, fibreuse, d'un vaisseau.

Dans son style admirable, le grand clinicien écrivit en 1907: « Nombre d'érythémato-nouveux sont logés à la même enseigne que maints pleurétiques, asthmatiques, anémiques, typhiques non éberthiens, etc... Les uns et les autres étant pour la plupart des tuberculeux frustes, des tuberculeux atypiques.... Il importe donc d'étudier par toutes les méthodes de diagnostic les érythèmes nouveux dont aucune toxi-infection autre que la tuberculose ne fournirait la raison » (1).

Les observations d'E. N. suivis à plus ou moins brève échéance de manifestations tuberculeuses, viscérales ou méningées, articulaires, osseuses... sont devenues si nombreuses qu'il faut renoncer à les citer (Lereboullet, Faure-Beaulieu).

Pour nous résumer, la doctrine tuberculeuse pouvait invoquer :

Des faits cliniques : l'E. N. se voit avant, pendant ou même après une lésion tuberculeuse patente.

Des faits anatomo-pathologiques : lésions inflammatoires et follicules avec cellules géantes dans les nodules (Pons, 1905).

Des faits biologiques : réactions tuberculiniques en général fortement positives (Marfan, Pollak, De Stefano, etc...).

Production de nodules expérimentaux par la tuberculine.

Des faits bactériologiques : mise en évidence des bacilles de Koch dans les nodules (Landouzy...) et dans

(1) L. Landouzy: Erythème nouveux et polymorphes bacillaires. *Congrès de l'Ass. pour l'avancement des Sciences*, Reims, 1907. p. 337.

le sang des malades, tuberculisant le cobaye (Hildebrandt, 1907 [175]).

Les critiques de la doctrine bacillaire fusèrent de différents côtés (Thibierge et Gastinel, 1909 ; Widai, 1912, etc...). On n'a pas manqué, en particulier, d'objecter la rareté de ces constatations histo-bactériologiques et leur authenticité, tant à l'examen direct qu'à l'essai sur l'animal.

Mais ne sait-on pas combien ces recherches sont délicates et combien rarement les tuberculides les plus franches tuberculisent le cobaye ! (Atténuation rapide de la virulence du bacille dans la peau (Burnet).

Tous les autres arguments allant contre la tuberculose sont sans poids et réfutables (1).

Voyons-en quelques-uns :

Gueissaz [151], dans sa thèse de Lausanne, inspirée par le Professeur Demiéville, a rapporté 300 cas d'E. N. retrouvés sur les registres de la polyclinique de Lausanne en 20 ans. Parmi eux, il ne signale que 8 % d'hérédité tuberculeuse, contre un chiffre moyen de 46 % chez des enfants des mêmes milieux. Ce chiffre est évidemment très bas.

Doit-on leur attacher une valeur rigoureusement exacte ? Il est permis d'en douter (comme pour toute statistique d'ailleurs). Cette exactitude supposerait d'une part une transcription fidèle des diagnostics, ensuite des recherches très fouillées pour découvrir toutes les manifestations tuberculeuses, tâche bien ardue et aléatoire pratiquement.

Lesné, Boquien et Guillain [225], dans leur statistique moderne, ont retrouvé des antécédents bacillaires dans 43 % des cas.

Parmi beaucoup d'autres, Gueissaz a été frappé par la grande rareté de l'érythème noueux dans les dis-

(1) Nobécourt, Clinique médicale des enfants. La tuberculose (Masson Edit.).

pensaires antituberculeux. Jaquerod, de même, a signalé l'extrême rareté de l'E. N. dans les antécédents de ses malades de sanatorium à Leysin.

Cet argument constitue en réalité une arme à double tranchant. Si l'E. N. est si rarement suivi de tuberculose (nous en reparlerons plus loin), c'est que, de virulence atténuée, il confère une certaine immunité vis-à-vis d'elle, et c'est justement l'inhibition des processus d'immunisation, inhibition due à des facteurs divers, qui est la cause de ces formes malignes de tuberculose que l'on observe encore — en partie, faute de mesures prophylactiques — dans les mois suivant un E. N. Nous pensons surtout à la méningite, dont les observations ne sont pas rares (Marfan, Sézary, J. Troisier, etc...).

Quant à comparer l'influence défavorable de l'E. N. envers la tuberculose, à celle bien connue de la rougeole (Gueissaz, K. Andersen), le comportement diamétralement opposé en général, de ces deux affections vis-à-vis des réactions tuberculiniques, suffit à faire tomber cette analogie.

Par ailleurs, un certain nombre d'auteurs (Gueissaz) ont pu observer des E. N. récidivant sous forme d'érythème induré de Bazin dont la nature tuberculeuse ne fait alors plus aucun doute.

En réalité, la question des rapports de l'E. N. avec la tuberculose est admise par la majorité des auteurs. Seuls restent intransigeants les partisans de la nature autonome, spécifique de l'E. N.

L'E. N. primitif a été défendu par Trousseau, Talamon et d'autres. A leur suite, des auteurs modernes sont venus à l'appui de cette théorie (Rousseau, thèse, 1902; Mallein, thèse Paris, 1910; Gendron, O. Symes [352]). Les points invoqués sont l'allure de maladie générale infectieuse, saisonnière, épidémique, contagieuse et immunisante, dont l'exanthème ne serait que la détermination cutanée.

Gueissaz lui attribue une incubation de 9 jours, il insiste sur tous ces caractères de maladie exanthématique autonome, à virus inconnu et conclut, avec le Professeur Demiéville, en l'E. N. nosologiquement bien individualisé.

A l'analyse, tous les arguments ne se montrent pas infaillibles et laissent prise à la critique :

Contagion et épidémies pauci-humaines atteignent des sujets neufs qui s'infectent à une même source, un cracheur de bacilles. L'âge de prédilection de 5 à 20 ans est précisément celui auquel la majeure partie des humains de nos pays contractent l'infection tuberculeuse. L'immunité est une des caractéristiques même de l'E. N. tuberculeux, la récédive en est rarissime.

En réalité, il faut se garder de vouloir trop schématiser l'étiologie en matière d'E. N.

Il est possible que l'E. N. primitif existe vraiment, mais sans doute rare sous cette forme.

Son germe spécifique n'a pas été isolé. Rosenow croit à un bacille diphtéromorphe, Massini l'a identifié au *spirochaeta agilis*, d'autres germes ont encore été imaginés.

D'autre part, il existe des E. N. secondaires authentiques. « L'étiologie de l'érythème noueux est une question d'espèces ; chaque cas particulier doit être étudié en lui-même, abstraction faite de toute présomption théorique ».... « Nous ne voudrions tirer aucune conclusion trop générale, et sommes loin de prétendre que tout érythème noueux relève de la toxoinfection bacillaire » (Chauffard et J. Troisier).

Nous ne nous arrêtons pas à la notion de l'E. N., manifestation d'anaphylaxie au cours de maladies infectieuses variées (Josephsen [89], Copenhague).

Syndrome secondaire à une maladie donnée, le tableau clinique de l'E. N. peut épouser une allure particulière dont la discordance d'avec son allure banale, habituelle, peut attirer l'attention.

Mais, dans la majorité des cas, l'E. N. tuberculeux paraît revêtir le type clinique de l'E. N. primitif. « Tout érythème nouveau en apparence spontané est tuberculeux au même titre par exemple qu'une pleurésie séro-fibrineuse survenant dans les mêmes conditions » (Pic [285] et Crozat [92]).

Nous ajouterons aussitôt que les différentes phases de l'évolution bacillaire ne sont pas indifférentes à la survenue de l'E. N.

Pour employer la phrase même de Léon Bernard et Paraf [42] « *l'érythème nouveau est une manifestation qui accompagne la primo-infection* ». A ce titre il a été souvent observé par les pédiatres tant en France (Marfan, Lesné, R. Debré, etc.) qu'à l'étranger (Ernberg, Belfrage [31], Landau [212], Josefson [183], L. B. Dickey [230], E. Brock [58], et enfin, et surtout A. Wallgren, dont les travaux sur la question sont bien connus [376-378]).

L'E. N. est souvent accompagné d'un vrai syndrome typho-bacillaire. « Il convient de savoir que la très grande majorité des érythèmes nouveaux fébriles des enfants ne sont pas autre chose que des typho-bacilloles avec éruption de tuberculides nodulaires » (A. Dufourt, Lyon [111, 112]).

La plupart des phtisiologues considèrent donc en ce moment l'E. N. comme la manifestation cutanée de la période de forte sensibilité tuberculinique, inhérente à la phase d'installation de l'allergie, véritable éruption de la fièvre initiale (initial exanthem). Mais un exanthème seulement facultatif de la primo-infection. Ernberg [127] n'hésite pas à le prendre pour une réaction tuberculinique spontanée, autogène.

Nous croyons même que l'on peut comparer ces faits à l'éruption cutanée du deuxième septennaire de la fièvre typhoïde. Les éléments nouveaux de la typho-bacilliose sont les équivalents des taches rosées de la maladie éberthienne.

Nous avons vu que la typho-bacillose peut se manifester dans sa forme fruste, par une fièvre peu élevée et souvent de courte durée. Le deuxième élément de cette forme clinique, l'éruption noueuse, peut, elle aussi, se manifester plus ou moins bruyamment. Tantôt les efflorescences réalisent de larges placards, rouge vincteux, douloureux à la pression, ne laissant que de petits interstices de peau saine sur les membres envahissant même des parties du corps habituellement indemnes — face — cou — dos — tantôt au contraire l'éruption est micro-nodulaire, sous forme de très petites papules, peu nombreuses, rose pâle, indolores, siégeant le long des tibias, ou au niveau du coude.

Wallgren [367] a attiré l'attention sur ces formes frustes, de diagnostic extrêmement difficile. La localisation sur les faces d'extension, le contexte biologique et surtout la forte sensibilité tuberculinique pourraient permettre un diagnostic positif de probabilité.

Ces E. N. frustes avec fièvre constituent des faits de transition avec les typho-bacilloses pures non accompagnées d'E. N.

Manifestation de la primo-infection, il devient naturel de voir l'E. N. survenir avec prédilection dans la seconde enfance (maximum vers 8 ans, Wallgren), mais il se voit également à un âge plus avancé — adolescence et âge adulte — toute proportion de fréquence gardée.

En Scandinavie, où l'E. N. est beaucoup plus fréquent que chez nous (un E. N. sur 25 enfants hospitalisés selon Wallgren), beaucoup d'auteurs l'ont observé chez des adultes jeunes. Ils considèrent que l'érythème noueux est un accident de la période de tuberculisation (Heimbeck), tuberculosis incipiens [166], Hollo [178], etc...).

Dans le matériel de Gueissaz, nous trouvons 44 cas survenus entre l'âge de 20 à 30 ans et 39 au-dessus de

30 ans, sur un total de 300 érythèmes noueux, dont la moitié environ concernait des sujets de la campagne.

Notre Maître, le Docteur J. Troisier, a publié en 1930, avec Y. Boquien [362], un cas typique :

Un jeune homme de 23 ans entra le 8 mars 1930 à l'hôpital Bichat avec un E. N. typique apparu depuis 8 jours. Depuis un mois, le malade présentait des signes classiques « d'imprégnation tuberculeuse » : fièvre, frissonnements, asthénie, sueurs nocturnes, courbatures. Il n'y a, en dehors de cela, absolument aucun antécédent pathologique personnel. A l'examen, outre l'E. N. typique, on trouve quelques ganglions cervicaux et inguinaux. La cuti-réaction à la tuberculine est fortement positive (réaction vésiculeuse), mais retardée (4^e jour) ; l'intra-dermo-réaction à la tuberculine très diluée (1 p. 10.000) est fortement positive, mais retardée elle aussi ; les intra dermo-réactions pratiquées avec le sérum physiologique restent négatives. L'hémoculture en milieu T, reste stérile. L'inoculation aux cobayes de 5 cc. de sang ne détermine pas une tuberculose type Villemin ; les animaux sont sacrifiés au bout d'un mois ; les ganglions médiastinaux, fortement hypertrophiés, mais non caséeux, sont réinoculés à d'autres cobayes... Après une série de passages on n'a pas réussi à isoler le bacille de Koch.

La radiographie du thorax montre une grosse réaction adénopathique. Le tracé thermique est parfaitement comparable aux tracés de typho-bacillose sans E. N. tels que ceux rapportés par Dufourt (*Sc. Méd. Prat.*, 1930, p. 364). Le malade sort guéri le 27 mars. Il revient le 12 juillet suivant, avec un abondant épanchement pleural séro-fibrineux, mais avec un excellent état général, son poids n'a pas baissé depuis l'E. N., il est même passé de 62 à 64 kilos. On fait une première ponction de 500 gr. le 13 juillet qui donne les résultats suivants à l'examen cytologique :

Polynucléaires	32 %	
Cell. endothéliales	18 %	Rivalta +
Moyens mononucléaires ..	15 %	
Lymphocytes	35 %	

Ce liquide se reproduit rapidement, nécessitant une 2^e ponction de 500 cc. le 20 juillet.

Une 3^e ponction évacuatrice de 500 cc. est pratiquée le 26 juillet. Le liquide a les caractères suivants :

Lymphocytes	90 %
Mononucléaires	5 %
Albumine	60 gr. p. litre
Fibrine abondante.	

Pendant cette pleurésie, la température ne dépasse pas 38°6. Il n'est pas intéressant de noter que la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine se montrent cette fois positives en 24 heures, il y a donc raccourcissement des délais de la réaction par rapport au premier séjour. La réaction de Vernes à la résorcine est au taux très bas de 17, chiffre à souligner expressément.

Le malade sort cliniquement guéri le 16 août.

Il faut avouer que l'E. N. a été rencontré chez des phtisiques avérés, c'est-à-dire à un stade reculé de l'infection.

Wallgren dit que l'E. N. se voit au moment où l'organisme passe de l'état anergique à l'état d'allergie, ou lorsque la sensibilité à la tuberculine subit un accroissement plus ou moins subit. Ceci expliquerait les E. N. survenus après une rougeole par exemple (cas de L. Bernard), où les cas où une rougeole est intercalée entre deux E. N. (Wallgren, Comby) : « ...Les sujets plus âgés sont déjà allergiques, cependant si, pour des raisons variées, leur allergie vient à diminuer, on retrouve de nouveau les conditions favorables au développement d'un E. N. qui accompagnera un relèvement de l'allergie » (Wallgren [*l. c.*]).

Les cas d'E. N. récidivants, pourraient-ils s'expliquer ainsi, chez des bacillaires latents ? (cas de O. Symes, Chauffard et Girard, Arborelius, Penny, Cathala, etc...).

Pour conclure, nous croyons traduire l'opinion aujourd'hui admise en général en disant que l'E. N. peut se voir au cours d'affections très variées. *Dans la majorité des cas il s'observe dans le jeune âge, et dans ce cas il est en rapport avec la tuberculose, principalement à sa phase initiale de primo-infection, mais*

également aux phases de réactivation d'une tuberculose latente ou guérie.

Pour Arborelius [8-9], l'E. N. des sujets âgés semble plus difficilement rattachable à la bacillose. Il relève souvent, dans ce cas, d'autres facteurs pathogéniques.

II. — LIENS RATTACHANT L'E. N. A LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE

L'E. N., accident initial de l'infection bacillaire, en a tous les caractères requis : notion de terrain, de contact récent, épreuves radiologiques et biologiques.

1° LE TERRAIN. — Est celui de sujets neufs, enfants ou adultes. Ces derniers sont souvent originaires de la campagne, de familles saines, et sans antécédents suspects de bacillose. L'interrogatoire minutieux, précisant les circonstances d'apparition de l'E.N. peut fournir un élément de valeur primordiale : *la source de contagion*, familiale surtout quand il s'agit d'un enfant. Parisot et Saleur [275] ont ainsi trouvé 8 fois une contamination familiale sur 11 cas d'E. N. dont 4 chez des adultes jeunes. La date de la contamination peut souvent être précisée, même chez l'adulte, ainsi que sa durée. Il faut la chercher (R. Debré) dans les 2 ou 3 mois précédant le début de l'E. N. Pour Wallgren, la période d'incubation serait le plus souvent de 3 à 7 semaines. Cette notion de contact éclaire la pathogénie des petites épidémies familiales ou scolaires rapportées par différents auteurs : Apert en 1886 a vu une famille de 9 enfants, dont l'un a fait une typho-bacillose probable, 6 autres un E. N. avec lésions tuberculeuses ou typho-bacillose (état typhoïde) et une mort par méningite après 6 mois.

O. Symes [352] a observé une épidémie intéressant 13 enfants (1907). A. Gendron [138] (Nantes) en 1920, dans une famille de 5 enfants, a vu 3 faire un E. N.

presque simultanément, un quatrième un érythème papulo-vésiculeux, auprès de l'ainé, phthisique avéré.

Gueissaz rapporte également des cas de contagion, Courmont a publié à la Soc. Méd. de Lyon, le 25 février 1930, le cas d'une famille de 6 enfants dont 3, après la mort de leur mère tuberculeuse, font un E. N. bientôt suivi chez l'un d'un épanchement séro-fibrineux pleural, 2 autres font une tuberculose pulmonaire.

A. Wallgren [377] cite 2 épidémies familiales (4 sur 6 enfants) avec, dans l'un des cas, contage maternel intense dans le mois précédant l'E. N.

Il a eu l'occasion d'observer par ailleurs de petites épidémies scolaires dans une école de fille de Göteborg. (L'auteur pense à la tuberculose primaire).

En 1926, Kadri Radrid pacha [193] publia l'observation de 2 enfants érythémato-nouveaux, contaminés par une visiteuse bacillaire.

Egalement instructifs sont les faits rapportés par Parisot et Saleur [275] (Nancy) (famille de 7 enfants dont 2, partageant la chambre de l'ainée tuberculeuse, récemment mariée, font un E. N.).

Cette notion est d'une observation assez courante. Elle a été confirmée encore au II^e Congrès international de pédiatrie par H. Ernberg (Stockholm, août 1930).

Chez l'adulte, le contact bacillaire peut être retrouvé, mais c'est à titre beaucoup plus rare. C. Hambro [156] cite le cas d'un pêcheur qui contracta un E. N. 2 mois après avoir partagé le lit d'un camarade tuberculeux, mort de sa tuberculose quelques mois plus tard. Trois semaines après le départ de chez lui (pour aller au sanatorium), sa sœur fit également un E. N. compliqué de tuberculose pulmonaire après 2 mois (période ante-allergique courte, de 3 semaines!). Ces deux sujets ont dû être traités par le pneumothorax.

Enfin, dans l'une de nos observations (I), le contagé a pu être mis en évidence avec une netteté schématique : le jeune homme, originaire des Pyrénées-Orientales, est venu à Paris, où il devait coucher en dortoir. Son voisin de lit était un toussueur chronique. Deux mois et demi après le début de ce contact, il entra à Beaujon où devait débiter un E. N. typique quelques jours plus tard.

2° LES RÉACTIONS A LA TUBERCULINE ne se contentent pas d'être positives dans l'immense majorité des cas (Pollack, 48 fois sur 48 cas, 384 fois sur 403 cas de Feer, etc...) et à des concentrations très faibles (1 p. 100.000 et même 1 p. 1.000.000 selon Wallgren), mais elles sont en général très intenses, vésiculeuses, dès les heures qui suivent la scarification de la cuti apparaît un léger érythème, le lendemain on trouve en général une lésion nettement constituée avec une papule indurée, et début de vésiculation en son centre, la zone de congestion environnante est large de quelques centimètres. Après 48 heures, la réaction a encore progressé : papule très dure de 1 à 2 cm. de diamètre, rouge foncé, centrée d'une phlyctène, l'aréole rouge vif est également très indurée, sur un rayon de quelques centimètres. L'évolution de cette lésion dure quelques jours à une semaine, occasionnant des symptômes fonctionnels assez peu marqués avec la cuti, plus nets avec l'intradermo-réaction (prurit, picotement, parfois douleur vraie). Ces réactions intenses laissent derrière elles une zone de pigmentation plus ou moins durable.

Les complications vraies sont rarement observées après réactions tuberculiniques. On a signalé de différents côtés des troubles généraux (fièvre, amaigrissement léger), des réactions locales, exceptionnellement (E. Hoke), de l'œdème de Quinke, urticaire, purpura, polynévrites... Par exemple, Baum [29] a ob-

servé ainsi une grosse réaction locale, pneumonique, radiologique chez une fillette de 8 ans porteuse d'une adénopathie trachéo-bronchique, après l'injection de tuberculine diluée à 1 p. 10.000. Il regarde ce fait comme une nouvelle preuve de la spécificité de la tuberculine, et recommande des doses initiales minimales.

Rappaport et Ellison [296] rapportent un cas analogue chez un homme de 31 ans qui avait fait peu de temps auparavant un syndrome de primo-infection probable : fièvre élevée typhoïdique avec réaction de Widal négative, amaigrissement énorme, le tout durant 7-8 semaines (typho-bacillose) accompagné d'un E. N. typique très prolongé (3 mois). Après une convalescence de quelques mois, survint une adénite sus-claviculaire, qui incisée, laissait échapper du pus bacillaire en abondance, puis persistance d'une fistule.

A la radio : adénopathie trachéo-bronchique très nette (ganglion calcifié, avec tractus vers la clavicule). La cuti pratiquée à ce moment, est devenue vésiculeuse et a déterminé des signes généraux (température, douleur rétrosternale, toux avec expectoration de masses caséeuses striées de sang et bacillifères. Evolution régressive suivie sur des clichés.

L'auteur pense à la typho-bacillose de Landouzy avec complexe primaire, mais l'idée de primo-infection semble exclue par un contage intime avec une mère tuberculeuse et la survenue de ganglions dans l'enfance. S'agit-il de l'exacerbation d'un complexe primaire ancien ou d'une surinfection exogène produisant un complexe primaire chez un adulte dont l'allergie consécutive à l'infection de l'enfance a complètement disparu ? (L'E. N. avec typho-bacillose serait due ici à une réapparition, ou une augmentation de l'allergie, à la suite d'une surinfection, comme le pensent certains auteurs (Wallgren, L. Bernard).

Cette observation nous intéresse donc à plusieurs titres.

Ces complications post-tuberculiniques restent la grande exception. Triboulet a pu observer une gangrène consécutive à une cuti-réaction et ces faits ont vivement impressionné certains auteurs (Netter ⁽¹⁾, Courcoux [86]...) qui recommandent de ne pas avoir recours au test tuberculinique en cas d'E. N. et de typho-bacillose. Tendance très exagérée, qui se heurte à la bénignité habituelle constatée par l'immense majorité des auteurs (à condition de débiter par des doses de tuberculine très faibles).

Nous avons signalé plus haut la similitude entre les nodules d'érythème et les lésions de la réaction de Mantoux (Chauffard et J. Troisier, Barbier et Lian, Carnot... plus récemment Moritz [249] et O. Saxl [321], de la cuti-réaction (Pollak, Marfan, De Stéfano, Kundratitz), de la réaction à la pommade tuberculinée (Moro).

Kundratitz [207-208] conclut à l'identité des deux lésions cutanées. Les rayons ultra-violets, dans les deux cas, diminuent l'intensité ou font disparaître plus vite les réactions cutanées (Moritz) (*l. c.*) Cette ressemblance est même histologique. Ernberg (*l. c.*) regarde la manifestation cutanée de l'E. N. comme une réaction tuberculinique occasionnée par les toxines bacillaires.

Thibierge et Gastinel expliquent la ressemblance de ces deux phénomènes par « l'effet irritatif isomorphe » de Köbner, d'après lequel une irritation cutanée quelconque au cours d'un exanthème aigu, tend à reproduire le type éruptif de celui-ci. Cependant les intradermo-réactions pratiquées avec d'autres substances que la tuberculine n'ont pas reproduit ces lésions (J. Troisier). Par une injection sous-cutanée de

(1) Netter: Discussion de la communication de J. Troisier, M. Bariéty, T. de Sanctis-Monaldi et P. Nico [365]. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 20 nov. 1933).

tuberculine (Chauffart et Girard) ou par friction avec la pommade (Moro) on a obtenu une réactivation des efflorescences cutanées de l'E. N. en voie de disparition. D'autre part, la réactivité de la peau peut être plus marquée au niveau d'un ancien placard d'E. N. guéri. (J. Troisier et Monnerot-Dumaine) la peau aurait à ce niveau une aptitude réactionnelle spécifique plus grande. A. Jousset enfin, après une injection d'allergine a vu les éléments noueux devenir plus chauds et plus rouges; il a obtenu inversement l'extinction de l'éruption par son sérum anti-bacillaire.

L'E. N. a pu se voir chez des sujets non allergiques. (4 cas sur 30 de Moro, 1 cas sur 100 d'Ernberg, 6 cas sur 182 du service de Wallgren rapportés par Elsa Lagergren aux doses de 3 et 10 mgr. de tuberculine). Cas analogues de Gueissaz, D. Durante, J. Troisier, Marquézy, Hamburger...

Dans un certain nombre de ces cas, on peut incriminer un défaut de technique (cuti seule, sans intradermo-consécutive, en même cuti non répétée). D'autre part, a-t-on toujours tenu compte des réactions retardées? S'agirait-il ici de l'E. N. primitif? Ou l'éruption serait-elle simplement très voisine de l'E.N. dans quelques cas. Les malades présentent-ils de l'anergie cutanée locale?

A. Wallgren pense (avec H. Koch et d'autres) qu'à la phase de sensibilité très vive (hyperergie) qui accompagne l'E. N., pourrait succéder une anergie cutanée plus ou moins marquée.

3) LA RADIOLOGIE non seulement fournit un argument de poids, en faveur de la nature bacillaire de l'E. N., mais confirme la notion de l'E. N. accompagnant la primo-infection. Comme dans la typhobacillose pure, elle montre ici, avec une belle constance, l'image du complexe primaire, de sorte que le cliché thoracique doit être fait systématiquement chez tout

sujet — enfant au adulte — atteint d'E. N., R. Debré et P. Renard [103] y ont encore insisté récemment.

Rappelons que chez l'adulte primo-infecté les réactions du hile sont moins violentes que chez le nourrisson et le jeune enfant, où l'œdème péricentral, spléno-pneumonique, épituberculeux réalise avec le maximum de netteté les vastes plages obscures apparues brusquement et disparaissant lentement et progressivement. (Wallgren, avec Nils Levin, Carlborg, R. Debré). (Cette évolution favorable l'a fait considérer de nature non spécifique par certains (Faerber et Bodin) [128].

Chez l'adulte, la radiographie a cependant un intérêt majeur du fait même qu'on ne voit pas chez lui les réactions ganglionnaires non spécifiques, fréquentes chez les enfants à réaction tuberculinique négative (K. Diètl) [109]).

Ajoutons que l'on considère actuellement les images adénopathiques hilaires typiques comme rares. Ce que l'on voit sur le cliché correspond dans la majorité des cas au nodule primaire pulmonaire lui-même, siégeant dans la région hilare, réellement, ou par projection.

Avec le tableau clinique de la typho-bacillose accompagné d'érythème noueux, l'épreuve tuberculinique et la radiographie sont les principaux atouts pour étayer le diagnostic de primo-infection. « L'association d'une fièvre continue, bien tolérée, quoique souvent élevée, d'une cuti particulièrement forte (souvent phlycténulaire), d'une large ombre thoracique à l'écran et enfin d'une éruption de nodosités érythémateuses contusiformes aux lieux d'élection bien connus, avec ou sans légère réaction articulaire, va constituer comme une sorte de syndrome complet de la tuberculose à son début. » (R. Debré et P. Renard [*l. c.*]).

4° LES FAITS HISTO-BACTÉRIOLOGIQUES sont ceux qui ont prêté le plus à discussion.

A la coupe, le nodule érythémateux a présenté des lésions inflammatoires du type folliculaire avec formation giganto-cellulaire (Pons 1905, Pic-Delore 1930), aspect non pathognomonique de la bacilliose, mais très nettement en sa faveur.

Après Landouzy, Laederich et Richet fils en 1913, R. A. Gutmann [154] a trouvé, en 1916, un bacille acido-résistant à l'intérieur d'un vaisseau, après biopsie d'un nodule. Le fragment resté, inoculé au cobaye, n'a pas tuberculisé l'animal. Chez ce même malade le bacille de Koch authentique a été mis en évidence dans le sang par la méthode directe. Leinberger (Nantes) a trouvé d'autre part, à l'examen direct, 3 bacilles dans la sérosité obtenue par scarification d'un nodule.

J. Troisier et Mlle Pérel (Thèse Paris, 1910), inoculant des cobayes avec des nodules d'érythème, n'ont obtenu qu'un amaigrissement et la mort des animaux, sans lésions viscérales du type Villemin.

Brian a eu un résultat positif par cette méthode, sur 10 inoculations. Récemment, Saenz et Paraf ont réussi à obtenir une culture à partir du nodule. La tuberculisation directe du cobaye par inoculation du sang a été réussie par Hildebrandt [175], Laederich [210], Watt et Stubbers [382]. Plus récemment, par la méthode de Meunier — inoculation au cobaye du liquide gastrique prélevé par tubage — Wallgren (1) a pu tuberculiser l'animal 14 fois sur 24 cas (avec 22 cuti positives).

Dernièrement enfin, Saenz, Chevallier, Lévy-Bruhl et Costil [319] ont mis en évidence la bacillémie chez une malade en plein accès d'érythème noueux en ino-

(1) 11^e Congrès Internat. de Pédiatrie, Stockholm, 1930. *Acta Paed.*, t. XI, 1930, p. 590.

culant du sang à un cobaye, qui a été rapidement tuberculisé. Par contre, l'inoculation de fragments de nodules a tuberculisé — lentement du reste — un seul animal sur quatre, ce qui montre bien la rareté, la fugacité ou le peu de virulence des bacilles dans les lésions cutanées.

Ces résultats, étonnamment pauvres, eu égard au nombre considérable d'essais qui ont été pratiqués, n'ont pas manqué d'être critiqués par les adversaires de la nature tuberculeuse de l'E. N. Quelques hirondelles ne font pas le printemps ! Cependant nous avons déjà fait remarquer combien ces recherches sont délicates.

Les travaux de Fontès, de Vaudremer, repris par Calmette et ses élèves, Paiseau et Oumansky [269] ayant abouti à la notion de l'ultra-virus (forme ganglionnaire de la tuberculose expérimentale du cobaye) par la méthode des passages successifs, ont permis à Arloing et Dufourt [14] de mettre en évidence l'ultra-virus dans le sang de typho-bacillaires. Puis, avec la même méthode appliquée aux E. N. fébriles (typho-bacilloles) ils réussirent également à mettre en évidence des bacilles de Koch dans les ganglions des cobayes sacrifiés le 25^e jour.

Paiseau, Oumansky et Ducas [270], en partant du sang d'enfants atteints d'E. N., ont également obtenu cette hypertrophie ganglionnaire du cobaye avec bacilles acido-résistants.

Ramel est arrivé au même résultat avec un E. N. d'allure autonome chez une femme de 22 ans (IV^e Congrès de Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Paris 1929).

L'engouement pour la nouvelle méthode fut grand dès sa parution. Attribuer la typho-bacilliose (et l'E.N. à une bacillémie, mais à une bacillémie à ultra-virus, fut une idée bien alléchante. Le pas fut vite franchi par quelques-uns. Ainsi ont paru s'expliquer bien des

points dans cette affection si curieuse qu'est l'E. N. En particulier la rareté des constatations micro-biologiques, les rapports existant entre l'E. N. et l'érythème polymorphe, qui tous deux peuvent se voir au cours de la typho-bacillose (A. Dufourt), qui peuvent s'y succéder ou y coexister (Delore. Soc. Méd. d'Hôp., Lyon 1930).

Mais n'allons pas aussi loin. Sans doute est-il prématuré de vouloir attribuer à l'ultra-virus des formes spéciales de la tuberculose.

LA BACILLÉMIE TUBERCULEUSE n'a donc été que rarement obtenue dans sa forme véritable, à éléments figurés bacillaires. C'est qu'il s'agit toujours de bacillémies discrètes pauci-bacillaires. L'inoculation au cobaye est alors trop peu sensible, puisqu'on ne peut injecter plus de 10 cc. de sang sans provoquer un choc mortel. Cependant en considérant les lésions atypiques du cobaye (type Calmette-Valtis) purement ganglionnaires, des inoculations pauci-bacillaires (1/10.000.000 de mgr. de bacilles) peuvent donner un résultat positif, à condition d'observer les animaux à l'abri de toute contamination spontanée, au moins pendant 8 mois (Saenz [318]). Ce long délai restreint considérablement sa portée pratique.

L'hémoculture directe sur un milieu très sensible constituait donc un progrès très net. En 1930, Lœwensstein [232] a publié son milieu synthétique et ses premiers résultats positifs dont la fréquence a stupéfié bactériologistes et cliniciens du monde entier, et donné un regain d'actualité à la question de la bacillémie.

Celle-ci a en effet toujours hanté les médecins, dans toutes les maladies microbiennes.

Pour la tuberculose, elle fut posée dès 1865 par Villemin qui, bien avant la découverte du bacille par R. Koch, réussit à tuberculiser les cobayes avec le sang de granuliques. Plus tard Landouzy mettait la bacillémie à la base de la typho-bacillose (fièvre tuberculeuse

septicémique subaiguë). La fréquence de la bacillémie a été ardemment discutée; des améliorations successives ont été apportées à la méthode de l'examen direct (inoscopie de Jousset). Pour les classiques, le bacille devait très rarement circuler dans le sang, surtout dans la phthisie chronique.

En Allemagne par contre, Ranke, Huebschmann, Liebermeister, Klemperer, Kurashige et certains auteurs américains considéraient la bacillémie comme un phénomène banal dans toutes les formes de tuberculose.

Cependant l'école française, avec Léon Bernard, R. Debré et Baron [46], Rist, Armand-Delille et Lévy-Bruhl, montrant que cette tendance nouvelle reposait sur une technique défectueuse, continuaient à enseigner la rareté de la bacillémie et son peu d'intérêt diagnostique et pronostic.

Or, Lœwenstein, avec son milieu, le plus sensible à l'heure actuelle, trouve le B. K. dans le sang avec une facilité déconcertante : presque 100 % de résultats positifs dans les formes aiguës ou miliaires, 80 % à 90 % dans la tuberculose cavitaire banale, 70 % dans la tuberculose rénale, 55 % dans les localisations osseuses ou cutanées (dont 100 % pour le lupus érythémateux, 70 % dans l'érythème induré de Bazin). D'autre part, il a obtenu des hémocultures fréquentes dans diverses affections de nature discutée (R. A. A.) et dans certaines maladies nerveuses (sclérose en plaques, névrite rétro-bulbaire...).

Mais bientôt, dans les laboratoires du monde entier, on a dressé des statistiques dont aucune n'approche — même de loin — les taux positifs de l'auteur viennois. Ainsi Saenz [318] n'a retrouvé le bacille que dans 5,2 % des 500 hémocultures faites à l'Institut Pasteur de Paris, résultat concordant avec celui de 49 auteurs de pays différents (5,35 %), dont Nanu, Rabinovitch, Sargent, Paraf, etc...) En tout état de cause, la bacillé-

mie est « ...d'une fréquence beaucoup plus considérable qu'on ne le soupçonnait jusqu'ici et... le bacille de Koch se révèle vraiment sous un nouvel aspect de sa vie parasitaire » (Philibert [283]).

La discordance des résultats des différents auteurs a fait l'objet de discussions renouvelées : on a invoqué des raisons de technique. On a critiqué la méthode des microcultures décelées par l'examen microscopique du produit de raclage des tubes. On a trouvé des bacilles acido-résistants dans les œufs du milieu de culture, débris de globules rouges, acido-résistants, etc... Il semble que l'on doive incriminer surtout deux ordres de faits :

— D'abord les difficultés mêmes des différents « temps » de la technique de Lœwenstein.

— Ensuite la fréquence de bacilles paratuberculeux véhiculés par le sang en saprophytes. On a beaucoup insisté sur le rôle de ces bacilles acido-résistants non tuberculeux. Avant de conclure au bacille de Koch, il est donc de première nécessité d'identifier rigoureusement le germe isolé, par l'essai sur l'animal, seules les cultures — macro ou microcultures — repiquables et pathogènes pour le cobaye sont à prendre en considération (1). Quoi qu'il en soit, la bacillémie se rencontre :

— dans les stades initiaux de l'infection tuberculeuse ;

— dans la tuberculose de réinfection ;

— dans les maladies non tuberculeuses, comme « virus de sortie » (J. Troisier et de Sanctis Monaldi).

a) *C'est dans la primo-infection* que la bacillémie est la plus fréquente. C'est aussi là que sa constatation a le plus d'importance clinique. La bacillémie y est précoce, précédant l'installation de l'allergie. Ex-

(1) Cf. A. Saenz et L. Costil : Valeur et signification de la « micro-culture » non repiquable dans la recherche du bacille de Koch dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 20 janv. 1934, t. CXV, n° 3, p. 257-260.

périmentalement, le fait a été observé chez les chimpanzés et chez l'enfant nouveau-né qui ont reçu une dose unique de B. C. G. par la voie buccale : 4 à 6 heures après l'ingestion, le bacille atténué a été trouvé dans le torrent circulatoire par hémoculture (Saenz) [l. c.]. Dès 1906, Schlossmann et Engel, puis Lydia Rabinovitch, Calmette avec Breton ou Grysez, ont montré expérimentalement la diffusion extrêmement précoce du bacille dans la primo-infection. « L'infection lymphatique et sanguine est générale avant de se manifester par des lésions folliculaires dans les ganglions voisins du lieu de pénétration du bacille » (Calmette). L'adénopathie trachéo-bronchique est le témoin de l'invasion primitive du système lymphatique. Lœwenstein et Movitsch (1924) ont retrouvé le bacille dans le sang dès la deuxième heure chez un cobaye inoculé par voie dermique (pour éviter la piqure d'une veine).

L. Bernard et M. Lelong [39] citent l'observation d'un nourrisson mort en période anteallergique, d'une maladie intercurrente, dont des ganglions mésentériques, inoculés au cobaye, ont tuberculisé l'animal. Ils comparent ce fait avec ce qui se passe dans la syphilis : généralisation tréponémique précédant la lésion initiale — le Bordet-Wassermann devenant positif avant la roséole.

Cet essaimage bacillaire dans le sang est rarement constaté en clinique humaine, du fait même qu'il précède toute manifestation pathologique.

Les bacillémies rencontrées sont en réalité déjà secondaires à la lésion initiale constituée.

D'après Ghon, Tendeloo et autres, l'injection lymphatique partirait du chancre d'inoculation pulmonaire vers le ganglion du hile, et de proche en proche elle atteindrait la confluence d'une veine où se produirait la généralisation hémotogène.

Les résultats positifs de Saenz ont trait, pour la plu-

part, à des primo-infections de l'enfant et de l'adolescent.

A. Broca a cultivé le bacille 4 fois sur 14 cas de primo-infections nerveuses chez des nourrissons ou de jeunes enfants (cit. Saenz).

Meersseman, Marot et Lumaret [*l. c.*] ont pu obtenir une hémoculture positive par la méthode de Lœwenstein, chez un Algérien adulte, récemment arrivé dans la métropole, et qui fit les frais d'un syndrome clinique et humoral typique de primo-infection tuberculeuse.

Les résultats de Lœwenstein et Kren, concernant diverses dermatoses, indiquaient déjà que la bacillémie était à l'origine de manifestations cutanées tuberculeuses atypiques (toxi-tuberculides). En effet, dans l'E. N., le bacille a été retrouvé dans le sang 12 fois sur 14 sujets examinés.

Konrad [200] (Vienne), sur 14 hémocultures dans diverses affections cutanées de nature discutée, n'a eu qu'un résultat positif: dans un E. N., E. Sergent, Durand, Gaspar et Marcoux [337] ont eu une hémoculture positive sur trois E. N.

P. Courmont [37], parmi ses 62 résultats positifs, compte 8 cas de dermatoses, dont 7 cliniquement tuberculeuses (lupus érythémateux, érythème noueux...).

Chez l'une de nos malades, enfin, âgée de 26 ans et atteinte du syndrome clinique, radiologique et humoral de la typho-bacillose avec E. N., T. de Sanctis-Monaldi a pu isoler par hémoculture un bacille qui s'est montré très virulent chez le cobaye.

b) *Dans les stades ultérieurs de la tuberculose.* — La bacillémie a été trouvée beaucoup plus rare par Saenz et d'autres auteurs (à l'exception de Lœwenstein). C'est à l'occasion d'une poussée aiguë qu'on peut la déceler, à la suite d'une réinfection endogène par réactivation des lésions latentes de la primo-infection (Sergent [332]).

L'importance du foyer ne jouerait par ailleurs aucun rôle dans la survenue et la gravité de l'essaimage bacillaire dans le sang. Au contraire il semble qu'une lésion étendue confère une tolérance plus grande. Plus rarement — au moins classiquement — c'est une surinfection exogène qui serait à la base de la poussée aiguë, à la suite de contacts massifs.

Ici, la bacillémie est surtout un facteur pronostic. *Quelle est la destinée des bacilles charriés par le sang?* Quand ils sont en nombre assez élevé (les bacillémies massives ne doivent pas exister pratiquement), une généralisation hématogène peut s'en suivre, par débordement des moyens de défense. Si au contraire l'essaimage est pauci-bacillaire — c'est le cas habituel — ou si la virulence des bacilles est atténuée, les processus de bactériopexie immobilisent la majorité des germes. Les survivants, s'il en est, peuvent déterminer une manifestation tuberculeuse métastatique plus ou moins tardive et latente.

Dans ces deux cas les bacilles libérés ont donc un pouvoir pathogène, créant, en colonisant, des lésions nouvelles (bacilles « de fixation » Sergent).

c) *Bacillémie « de sortie »*. — La bacillémie peut, par contre, rester sans effet pathogène pour l'organisme, les germes mis en liberté dans le sang, ne faisant que le traverser, sont rejetés par les émonctoires naturels (rein, bile). C'est la définition même du virus « de sortie » (M. Nicolle). Notre Maître, J. Troisier, avec T. de Sanctis Monaldi [363] ont ainsi mis en évidence le bacille tuberculeux dans le sang de sujets atteints de maladies aiguës diverses, non tuberculeuses (endocardite maligne, pneumonie franche, à pneumocoques, méningite cérébro-spinale à méningocoques A). Le bacille isolé du sang était « sans action nosogène actuelle, bien que sa virulence sur le cobaye ait montré qu'il pouvait sur ce rongeur provoquer des lé-

sions anatomiques les plus caractéristiques du type Villemin ».

Cette notion fut aussitôt confirmée par E. Sergent [l. c.], R. Debré et Coste; Philibert; Paraf et Abaza [272]. Ainsi la bacillémie, sous forme de décharges bacillaires, est constatable dans tous les processus tuberculeux en évolution (souvent réactivés). Mais elle n'indique pas nécessairement la nature tuberculeuse de la manifestation au cours de laquelle on l'a décelée.

La signification clinique de la bacillémie ainsi ramenée à sa juste valeur, deux questions se posent :

— *Quels facteurs permettent d'éliminer l'hypothèse du virus de sortie ?*

— *Comment expliquer la rareté des hémocultures positives dans des syndromes aussi manifestement tuberculeux que la typho-bacillose avec E. N.*

1° Les facteurs qui indiquent, en présence d'un sujet donné, qu'on a affaire à un bacille pathogène, c'est-à-dire qui permettent de rejeter l'hypothèse d'un virus « de sortie », sont fournis par tout le contexte tant clinique, que radiologique et biologique. Ce n'est qu'associés à toutes ces données que l'hémoculture positive présente tout son intérêt, qui est non seulement doctrinal, mais pratique.

Il faut bien dire cependant que la constatation de bacilles dans le sang a une valeur pronostique à peu près nulle, de l'avis de la plupart des auteurs, y compris R. Russew [317], élève de Lœwenstein.

2° Pourquoi l'hémoculture n'est-elle pas plus fréquemment positive dans des syndromes manifestement tuberculeux, comme l'est la typho-bacillose accompagnée d'E. N.

C'est en effet presque par hasard que les divers auteurs — Lœwenstein excepté — ont pu « mettre la main » pour ainsi dire sur le bacille de Koch véhiculé par le sang (1 résultat sur 3 de Sergent, 0 sur 5

E. N. de Meerssemann, Marot, Lumaret, 0 sur 14 E. N. de J. Holm [179], 1 cas de P. Courmont, J. Gaté et P. J. Michel (1), 1 cas sur nos 4 observations).

Pour expliquer ce fait, l'expérimentation sur l'animal nous apporte, ici encore, un secours puissant. Boquet, Valtis et Saenz ont montré que la bacillémie est un incident presque banal du parasitisme microbien. La dissémination des bacilles est très rapide dans la primo-infection, nous l'avons dit plus haut. « Le bacille de Koch se disperse souvent si vite qu'il est impossible d'en marquer exactement le début » (Boquet [52]).

R. Debré et J. Paraf, injectant par la voie veineuse des bacilles virulents, à une période déjà avancée de la primo-infection, provoquent une bacillémie expérimentale, mais d'une durée très éphémère. Les processus de la « pexie cellulaire » débarrasse le sang très vite de ses bacilles (monocytes, histiocytes tissulaires, cellules de Kupfer du foie, macrophages de la rate, de la moelle osseuse, cellules réticulo-endothéliales des ganglions, cellules alvéolaires des poumons). Ces réactions locales d'allergie jouent surtout dans les réinfections contre les germes nouveaux venus de l'extérieur (Calmette, Boquet, Debré, Röhmer, Allen Krause, etc...).

Elles expliquent, dans une certaine mesure, la rareté de l'hémoculture positive dans l'E. N.

5° *En dehors de la tuberculine*, trois autres épreuves, d'ordre physico-biologique, présentent pour nous un intérêt considérable : la réaction de Vernes à la résorcine, l'épreuve de la sédimentation globulaire, non spécifique, et la réaction de fixation.

a) *La réaction de Vernes à la résorcine* est une réaction de floculation du sérum dont le degré est lu

(1) Recherches de la bacillémie tuberculeuse dans 15 cas de manifestations cutanées tuberculeuses ou imputables à la tuberculose. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 21 nov. 1933.

sur le photomètre de Vernes, Bricq et Yvon. La technique a été précisée dans diverses publications de l'Institut Prophylactique. D'après A. Vernes [373], si le sérum a été recueilli avec toutes les garanties de sécurité (sujet à jeûn depuis 15 heures, sérum limpide (tout sérum opalescent doit être rejeté) et si la technique a été rigoureuse, la zone allant du 0 au 15° degré du photomètre, correspond à l'état physiologique, de 15 à 30 il y aurait probabilité croissante de tuberculose, au-dessus de 30, la tuberculose est certaine. Mais la réaction n'est pas spécifique. Une élévation passagère du degré photométrique peut être obtenue par des épisodes fébriles ou par l'ingestion de certains médicaments. D'où la nécessité de construire des courbes de floculation avec des chiffres obtenus à intervalles déterminés.

C'est la fixité d'un degré photométrique élevé qui caractérise la tuberculose. Une lésion évolutive donne toujours (Vernes) un degré qui se maintient au-dessus de 30. A une lésion latente par contre peut correspondre un chiffre peu élevé.

L'intérêt de la réaction de Vernes à la résorcine est surtout d'ordre pronostic. C'est avant tout une réaction d'évolution, car, vrai « baromètre de la santé » (Jousset [192]), la courbe s'élève quand le processus morbide reprend sa marche, influençant l'état général du sujet, et s'abaisse quand le tuberculeux est en amélioration.

Uffholtz affirme en plus que « l'élévation du degré photométrique peut devancer toute manifestation clinique radiologique ou microscopique, et représenter le premier signe de l'infection bacillaire ».

Dans la primo-infection, par exemple dans l'érythème noueux, le degré élevé concorde parfaitement avec la clinique d'une part, la violence de la réaction tuberculinique et l'épreuve radiologique d'autre part.

Chez nos 4 malades nous avons toujours observé

un chiffre élevé du Vernes-résorcine à la période initiale de l'E. N. avec typho-bacillose. Peu à peu la courbe s'est abaissée jusque dans la zone normale. Il doit toujours en être ainsi en cas d'évolution favorable, et l'on peut dire avec P. Guérin [153] que « toute amélioration clinique apparente est imparfaite lorsqu'elle n'entraîne pas un abaissement concomitant — complet et stable — du degré photométrique. Le maintien de l'indice à un niveau supérieur à 30, voire à 20, doit, même en présence d'un ensemble clinique satisfaisant, faire craindre des rechutes ou des récidives, ou l'apparition de nouveaux foyers : le malade reste un suspect ».

b) *L'épreuve de la sédimentation globulaire.* — Lorsqu'on laisse au repos du sang rendu incoagulable par un moyen quelconque (citrate de soude, oxalate de K, sulfarsénol...), on voit se produire une séparation entre les éléments figurés et l'élément liquide : les globules rouges tombent au fond du vase, le plasma surnage et entre les deux se forme un disque blanchâtre, gélatineux, formé des globules blancs.

Tel est le principe de la réaction. Observé depuis la haute antiquité, le phénomène a été repris dans les temps modernes et récemment par Fahraeus (Congrès de Chirurgie et de Gynécologie de Stockholm, déc. 1917), qui a observé que le sang des femmes enceintes sédimentait plus vite que normalement, par Linzenmeier, puis par Westergren. Fahraeus explique le phénomène par des modifications des charges électriques des globules, d'autres invoquent une agglutination en rapport, peut-être, avec une floculation des colloïdes du plasma.

Les techniques, variables avec chaque auteur, peuvent être rangées en deux groupes : dans l'un c'est le temps qui est pris comme facteur fixe (Westergren, etc...), dans l'autre c'est la hauteur du plasma surnageant les globules (Linzenmeier, etc...).

Nous exposerons brièvement la technique de Westergren, la plus communément employée semble-t-il, celle qui nous a servi dans nos observations [386].

Dans une seringue spéciale de 2 cc., graduée en dixièmes de cc., on aspire $1/5$ de citrate de soude à 3,8 %, soit 4 divisions (jusqu'au premier repère du piston), puis $4/5$ de sang du pli du coude (soit les 16 divisions restantes, jusqu'au deuxième repaire placé sur la tige du piston de la seringue). Le mélange est rejeté dans un petit tube de 10×40 mm., pour la conservation jusqu'au moment de l'utilisation (en général immédiate, pas au-dessus de 6 à 8 heures). Le sang ainsi rendu incoagulable est aspiré dans les pipettes de sédimentation, en verre épais, longues de 30 cm., et graduées en millimètres, ayant 2,4 mm. de diamètre intérieur. La pipette remplie par aspiration est mise dans l'appareil à sustentation verticale.

La lecture se fera après 1 heure, 2 heures et 24 heures, ou, plus simplement après 1 heure, si on ne veut faire qu'une seule lecture.

Les chiffres normaux de sédimentation, obtenus avec cette méthode de Westergren, sont, physiologiquement : chez l'homme : pas au-dessus de 3 mm. en 60 minutes, chez la femme : pas au-dessus de 7 mm. (en moyenne).

Des chiffres voisins (jusqu'à 6-7 mm. chez l'homme, 8 à 10 mm. chez la femme), sans être pathologiques, sont considérés comme des chiffres-limites (1).

L'épreuve de la sédimentation n'est pas spécifique elle non plus. Les chiffres varient légèrement avec l'âge et avec les différents moments de la journée (après les repas). La menstruation, la gravidité, les pyrexies, l'irradiation ultra-violette (ou solaire) accélèrent la sédimentation.

(1) La micro-sédimentation (Langer et Schmidt) a été adoptée par un certain nombre d'auteurs, à qui elle paraît plus pratique et plus sûre. Cf. Achard, S. Levy et G. Guthmann. *Le sang*, t. VII, n° 6, 1933.

Sa valeur diagnostique est assez restreinte, comme celle de la réaction de floculation. Un chiffre élevé n'indique qu'un mauvais état de santé.

Mais sa valeur pronostique est précieuse. Une tuberculose évolutive n'est jamais accompagnée d'une sédimentation normale. Ici, de même, on a intérêt à répéter la réaction à intervalles réguliers et composer ainsi des courbes de sédimentation. On sera frappé souvent par le parallélisme de ces courbes avec celles de la réaction de Vernes à la résorcine. Parfois cependant la sédimentation reste au-dessus de la normale, tandis que le Vernes est redevenu normal. Se méfier, dans ces cas, et tâcher de faire tomber la courbe de sédimentation. En effet ces sédimentations anormales ont une grosse valeur : les chiffres augmentent proportionnellement avec la gravité du processus tuberculeux.

Westergren [1. c.] publie la courbe d'une femme de 25 ans qui, 12, 7, 5 jours avant un E. N. avait une sédimentation de 8, 7, 8 (après 1 heure). Le premier jour de maladie, pour une température de 37°5 et sans signes cliniques, la sédimentation monte à 27 mm., le troisième jour à 49, le cinquième jour (début de l'E. N.) elle est à 66 mm., puis à 72. Puis descente en lysis jusqu'à 8 mm. le 85^e jour.

Arborelius [10] remarque que l'E. N. réalise une véritable entité morbide avec, surtout, une fièvre plus ou moins prolongée, une sensibilité anormale à la tuberculine, une densification hilare radiologique et une *sédimentation accélérée*. Ses observations de tuberculoses initiales accompagnées ou non d'E. N. montrent toujours des chiffres élevés de sédimentation (80 à 100).

Dans nos observations de primo-infection chez des adultes, la courbe de sédimentation de Mlle L... (obs. IV) illustre typiquement cette thèse. Entrée avec un E. N. la sédimentation était à 110 mm. (Vernes-résor-

cine à 82). Après la phase aiguë, la courbe est descendue régulièrement à 25 (Vernes 23), puis 10, puis 2 (Vernes 15), chiffre stabilisé.

J. A. Weebers [383] étudie comparativement les réactions de Vernes-résorcine, de Westergren et l'hémogramme de Schilling. Il constate que le Vernes permet de suivre, mieux que les deux autres méthodes, l'activité du processus tuberculeux, mais le Westergren lui donne des résultats sensiblement aussi bons.

On peut dire, pour conclure, que la séro-floculation de Vernes et l'épreuve de sédimentation globulaire, pratiquées concomitamment à intervalles réguliers, renseignent exactement sur l'activité de la lésion, compte tenu d'incidents pathologiques intercurrents. Elles forment le complément indispensable de l'examen clinique et radiologique, pour voir où en est l'infection tuberculeuse après une cure sanatoriale par exemple.

c) *La réaction de fixation*, réaction spécifique, application à la tuberculose de la réaction de Bordet-Gengon, et pratiquée avec les trois antigènes courants (antigène peptoné de Calmette, méthylique de Boquet-Nègre, antigène de Besredka), présente un intérêt réel, surtout dans les poussées évolutives. Mais elle ne peut, à elle seule, suffire au diagnostic de la tuberculose. La valeur diagnostique en est pratiquement nulle. Tel est l'avis de la majorité des auteurs (Armand-Delille, Hillemand et Lestoequoy ⁽¹⁾, Rist ⁽²⁾, Alliott [thèse Paris, 1922]).

Dans les tuberculoses récentes son utilité a souvent été mise en lumière. Dans notre observation IV, la réaction des anticorps (pratiquée à l'Institut Pasteur) s'est montrée négative à trois reprises. C'est surtout

(1) Sur le séro-diagnostic par l'antigène de Besredka. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 8 juin 1922.

(2) E. Rist: Discussion de la même communication.

dans l'expérimentation sur certaines espèces animales qui ne donnent pas de réactions tuberculiniques que cette méthode présente un intérêt considérable.

d) Enfin *l'étude de la protidémie* a montré chez les tuberculeux une diminution du quotient albumineux sérine/globuline d'autant plus abaissé que l'état général est plus touché. Il est influencé par les poussées évolutives, alors que dans les formes apyrétiques, fibreuses, sa valeur est sensiblement normale (Ch. Achard, M. Bariety et Codounis [1]).

Cette recherche ne présente donc qu'un intérêt pronostic.

A côté de l'E. N., *des exanthèmes atypiques*, souvent difficiles à classer, ont pu être observés au cours de la poussée tuberculeuse initiale. On a ainsi signalé une éruption noueuse, mais à topographie non systématisée, siégeant à la face et la région cervicale (cas de Arborelius).

D'autres exanthèmes, se rapprochant plus ou moins de l'E. polymorphe-type ou E. exsudatif multiforme de Hébra, ont été attribués à la même étiologie bacillaire (Ramel). Cette notion est encore prématurée à l'heure actuelle et demande confirmation. En tout cas, *l'E. polymorphe n'est pas un accident de la primo-infection tuberculeuse*, et, si son diagnostic clinique d'avec l'E. N. est parfois délicat (en cas de prédominance des éléments noueux sur les autres, érythémateux, papuleux, vésiculeux, ortiés...), il s'en distingue nettement par son étiologie, encore discutée. Rappelons cependant que Caussade et Doumer [75] ont rapporté un cas de typho-bacillose, accompagné d'un E. N, qui rapidement est devenu E. polymorphe chez une infirmière âgée de 20 ans.

Pour Uffenheimer [369], Kundratitz [208] et d'au-

(1) Cf. J. Gadrat : L'érythème polymorphe inaugural de tuberculose aiguë. *Toulouse Médical*, n° 4, 15 février 1933.

tres, la coexistence d'E. N. avec des exanthèmes du type polymorphe serait assez fréquente chez l'enfant et chez l'adulte dans la symptomatologie de la tuberculose récente. Répétons cependant que l'E. polymorphe typique n'est pas un accident de la tuberculose de primo-inoculation.

III. — PRONOSTIC DE L'E. N. TUBERCULEUX

Question d'une importance capitale pour le médecin, que celle du pronostic de l'E. N. !

Quel est l'avenir des sujets qui sont entrés dans le domaine de la bacillose par un E. N. ?

Classiquement ce pronostic est considéré comme favorable *chez l'enfant*. L'échéance des formes aiguës de tuberculose (méningites ou granulies) survenant peu de temps après un E. N. n'est certes pas un mythe, mais cette éventualité est rare, somme toute, comme le montre le fait qu'on a, pendant longtemps, jugé opportun de publier ces observations.

E. Lesné, Y. Boquien et P. Guillaïn [225], recherchant les incidents tuberculeux éloignés chez 22 de leurs 39 anciens malades, soignés pour un E. N. de 1920 à 1932, ont trouvé chez eux, après une période moyenne de 4 à 5 ans, 2 kératites phlycténulaires, et une splénopneumonie (chez 3 enfants), une granulie froide et une pleurésie liquidienne chez leurs 2 seuls adultes. Résultat heureux non seulement quant au taux des localisations bacillaires, mais quant à leur gravité respective.

A remarquer également la précocité de ces manifestations, survenues dans les semaines ou les mois immédiatement consécutifs à la poussée d'érythème.

Faerber et Boddin [128] n'ont observé aucune complication bacillaire chez 23 enfants, et pensent que la crainte de voir évoluer une tuberculose à la suite d'un E. N. n'est pas fondée ; ils insistent également

sur la régression spontanée des lésions hilaires, qui sont toujours un processus bénin.

D'autres auteurs ont eu, il est vrai, des séries moins heureuses (Eckerström, etc...). Mais, dans l'ensemble, « ...le pronostic classiquement bénin de l'E. N. se confirme » (Lesné).

Chez l'adulte, peut-on envisager l'avenir avec la même sérénité ?

Ici encore, dans la majorité des cas, l'évolution reste bénigne. Cependant le pronostic semble ici un peu moins favorable dans son ensemble que chez l'enfant. Les statistiques de différents auteurs peuvent en témoigner.

D'abord, dans le matériel de Lesné, les deux seuls adultes — 23 et 33 ans — ont fait, l'un une granulie froide au cours de l'exanthème, l'autre une pleurésie séro-fibrineuse au bout de deux mois (formes encore bénignes).

Hambro [156], sur un ensemble de 1.000 malades âgés de 20 à 40 ans, n'a pu retrouver un seul E. N. chez 256 non tuberculeux, tandis que sur les 744 restants, tuberculeux avérés ou suspects, il a retrouvé 62 cas d'E. N. dans les antécédents, la plupart chez des femmes, ce qui confirme la règle générale. Dans 12 cas, l'E. N. était suivi immédiatement de la manifestation tuberculeuse (souvent une pleurésie); 8 fois elle est survenue après 2 mois, 7 fois après 3 mois, 2 fois après 6 mois, 5 cas se sont produits après 1 an; enfin chez 25 malades la complication tuberculeuse a été démasquée après un délai supérieur à 1 an (les sujets n'ayant pas été examinés plus tôt). Sur les 62 E. N., 16 ont eu un pneumothorax thérapeutique ou la thoracoplastie — série malheureuse, suivant l'auteur même, qui pense néanmoins que l'E. N. est une affection souvent sérieuse. Il conseille vivement de ne pas perdre de vue dans les premières années un patient qui vient de faire un E. N.

Massini (cit. par Lesné), sur 29 malades, a trouvé dans plus de 50 % des cas, des manifestations tuberculeuses très nettes, six mois après leur E. N. Sa statistique concerne des adolescents et des jeunes adultes.

Parisot et Saleur [275] ont observé l'E. N. chez 4 adultes sur un ensemble de 11 cas. L'un de ces adultes a fait une tuberculose pulmonaire puis péritonéale, mortelle au bout de 7 ans. Un autre a contracté une adénite cervicale, puis une lésion du sommet droit évolutive (B. K. dans les expectorations).

Sten Eckerström [117], parmi 1.910 tuberculeux, a trouvé 105 érythèmes noueux (5.5 %) comme accident initial de leur histoire bacillaire. (E. N. vraiment initiaux car l'auteur élimine ceux survenus après une pleurésie, une hémoptysie, etc...).

Sur les 105 E. N., 49 concernaient des sujets de 16 à 30 ans (sexe féminin surtout) et une femme âgée de plus de 30 ans. La morbidité maxima en tuberculose pulmonaire a été observée, d'une part, à l'âge de 6 à 10 ans (sur 30 érythèmes noueux tous ont été suivis de manifestations tuberculeuses pulmonaires, dont 15 dans un avenir tellement éloigné (15 à 30 ans après) que l'on peut se demander s'il faut en tenir compte ; d'autre part, de 16 à 20 ans (même nombre d'E. N. et même taux de localisations tuberculeuses ultérieures). Mais ici 13 fois la tuberculose s'est déclarée en l'espace d'un an, 4 fois après 1 à 2 ans, 4 fois après 3 à 5 ans, 5 fois après 6 à 10 ans et 4 fois de 11 à 30 ans après l'E. N. Entre 21 et 25 ans l'auteur a trouvé 17 cas d'E. N. (tous chez des femmes), dont 7 sont tombées tuberculeuses en l'espace de 12 mois, 4 en 1 à 2 ans, 4 en 3 à 5 ans, 1 en 6 à 10 ans et 1 de 11 à 30 ans après l'E. N.

Entre 26 et 30 ans, 2 E. N. — des femmes — dont l'une est devenue tuberculeuse en 1 an, l'autre 21 à 30 ans après. Enfin au delà de l'âge de 30 ans, l'unique E. N. observé a été suivi de tuberculose pulmonaire au cours de la même année.

Dans un deuxième tableau sont répartis les E. N. dont la tuberculose ultérieure a été mortelle (15 cas).

Parmi ces formes sévères, 10 % ont été mortelles à l'âge de 6 à 10 ans, 11 % à l'âge de 11 à 15 ans, 13,3 % à l'âge de 16 à 20 ans et 21,6 % à l'âge de 21 à 30 ans.

La mortalité (15 cas) rapportée à l'ensemble des cas d'E. N. (105) retrouvés dans les antécédents des 1.910 tuberculeux, est de 14,3 %.

Si nous considérons la date d'apparition de ces tuberculoses mortelles, nous voyons qu'à l'âge de 21 à 30 ans, les 6 formes mortelles se sont manifestées en l'espace de quelques mois à 3 ans après l'E. N. et la durée de ces formes n'a jamais dépassé 1 an.

Retenons donc de ce travail très minutieux d'Eckerström que c'est à l'âge de 21 à 30 ans que le pronostic de l'E. N. est le plus réservé : l'échéance de la tuberculose est ici la plus rapprochée, et la forme même de cette tuberculose pulmonaire est la plus grave (6 morts sur 17 E. N.). S'agit-il ici d'une série malheureuse ?

D'autre part ce genre de recherches ne touche que les sujets qui sont devenus tuberculeux (les moins surveillés ?). Tous les E. N. non suivis de tuberculose n'entrent évidemment pas en jeu ici. L'impression pénible est encore tempérée par le nombre trop restreint des observations, qui ne permet évidemment de conclure ferme.

Arborelius, sur 42 cas d'E. N., n'a pu obtenir que des renseignements écrits sur l'avenir de 36 d'entre eux, 2 à 6 ans après l'E. N. : 28 ou 77,8 % étaient subjectivement bien portants, 8 ou 22,2 % ont fait une tuberculose certaine, dont 2 ou 5,6 % en sont morts. Toutes les tuberculoses ont suivi l'E. N. en l'espace d'un an. Sur les 8 décès consécutifs aux primo-infections (dont 2 avec E. N.) 7 ont eu lieu en 2 ans 1/2.

De l'ensemble de ces études, il ressort néanmoins que le pronostic de l'E. N. est moins favorable chez les adultes jeunes que dans l'enfance.

Si nous rapprochons, à ce point de vue, l'E. N. de la pleurésie séro-fibrineuse initiale, on peut admettre avec nombre d'auteurs que leur pronostic vis-à-vis de la tuberculose est sensiblement le même. Bien souvent, dans les procédures de l'assurance sur la vie, ces deux affections sont mises sur un pied d'égalité. Cependant, d'après Arborelius, le pronostic de la pleurésie serait un peu plus bénin que celui de l'E. N., et en particulier l'avenir immédiat des pleurétiques serait moins assombri, les complications tuberculeuses ayant une échéance plus lointaine que dans l'E. N.

Disons néanmoins que, *grosso modo*, le pronostic de l'E. N., surtout chez les sujets avertis et suivis, quel que soit l'âge, reste bénin, concordant avec ce que l'on sait sur la virulence atténuée en général du bacille (Courmont) et comme le veut la longueur même de la période antéallergique — 2 mois 1/2 à 3 mois — (R. Debré).

Dans ce sens parle l'histoire de nos 4 malades vus dans le service de notre Maître, le Docteur J. Troisier. Ils ont repris leur travail et présentent un état de santé jusqu'ici parfait. Le garderont-ils ? Sans vouloir trop préjuger de l'avenir, l'optimisme semble de mise. Ils ont en effet dépassé la période la plus dangereuse : la première année suivant l'E. N.

D'autre part, à quoi tient la différence légère du pronostic de l'E. N. de l'enfant et de celui de l'adulte jeune ? Nous pensons qu'il s'agit là d'une simple question d'hygiène générale : les conditions de la vie pèsent plus lourdement sur l'adulte. Il ne peut, pour ces raisons d'ordre économique, s'astreindre à un repos complet prolongé de longs mois. Il reprend trop tôt son travail et s'expose par là même à la surinfection exogène, dont certains travaux récents ont montré le rôle non négligeable (Debré et Mme Martiny-Gagey [101], Rist et Mlle Marie Simon [309]) à côté de la réactivation des lésions latentes par les facteurs d'énergie habituels.

C'est la bénignité aussi bien de la symptomatologie clinique immédiate — la phase fébrile aiguë de la phase de localisation — qui avait frappé notre Maître. C'est surtout l'avenir, qui, devant être regardé comme rassurant dans l'ensemble, justifie le terme de *typho-bacillose* « *bénigne* » avec *érythème nouveau* (J. Troisier), s'opposant en cela aux formes classiques décrites par Landouzy, aboutissant souvent à des tuberculoses sévères, et que l'on pourrait étiqueter typho-bacillose « *malignes* ».

LE PRONOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE CONSIDÉRÉE DANS L'ENSEMBLE est assujetti à la possibilité de la généralisation hématogène, qui est à la base des formes miliaires, des broncho-pneumonies caséuses, des méningites.

Quels sont les éléments permettant de prévoir dans une certaine mesure cette évolution ?

Cliniquement, les signes généraux, la température et surtout l'amaigrissement continu.

Sur le cliché thoracique, l'éclosion de granulations miliaires, en sachant bien cependant que leur constatation n'entraîne pas toujours un pronostic fatal, il y a des granulies qui guérissent. La réaction péri-focale peut donner un élément du pronostic, si elle montre une infiltration irrégulière autour du foyer initial. Cette tendance broncho-pneumonique s'observe surtout dans le bas âge, de même que les vastes lésions de spléno-pneumonie (épituberculose) qui, elles, sont au contraire tout à fait rassurantes pour l'avenir. C'est elle que Ribadeau-Dumas [302] a décrite sous le nom de condensation pulmonaire chronique curable de l'enfance. Elle disparaît en effet très progressivement sans laisser de traces.

Rist et Lévesque [307] ont décrit chez l'enfant un facteur de gravité dans l'ombre ganglionnaire latéro-

trachéale droite. Sa constatation peut faire craindre la généralisation dans les 6 à 12 mois suivants. En est-il de même chez l'adulte ?

L'une de nos malades (IV) présentait avec une grande netteté cette ombre ganglionnaire latéro-trachéale droite (« en cheminée ») ; elle a disparu intégralement en 8 mois. La rareté même de ces constatations radiologiques chez l'adulte ne permet pas de conclure.

IV. — DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION

1° Nous avons vu, chemin faisant, les éléments du diagnostic *positif* de la primo-infection tuberculeuse de l'adulte considérée en bloc. Deux notions cliniques ont une valeur de critère :

— L'absence de manifestations bacillaires antérieures ;

— La notion d'un contagement récent.

Pour justifier ces deux points on devra s'attacher, par un interrogatoire soigneux, à préciser la provenance du sujet (grande ville, bourg, village, région industrielle ou agricole), ses antécédents tant personnels qu'héréditaires ou familiaux, essayer de trouver le moment de la contagion, souvent difficile chez l'adulte ; mais le fait même qu'il s'est déplacé vers un centre à promiscuité tuberculeuse plus grande constitue une présomption d'importance.

Vu le grand polymorphisme et le caractère souvent banal de ses différents aspects, l'aspect clinique seul n'est souvent pas d'un appoint absolument fidèle pour le diagnostic.

L'examen physique reste bien souvent entièrement négatif, à cause du siège profond juxta-hilaire de la lésion.

En faveur du diagnostic de primo-infection sont pourtant :

— Un syndrome typho-bacillaire typique;

— Et surtout *l'adjonction au tableau clinique de certaines manifestations cutanées (érythème noueux)* qui doit aussitôt orienter le clinicien vers l'idée du début de l'infection bacillaire, surtout s'il est en présence d'un sujet jeune.

Conjonctivite phlycténulaire et pleurésie jouent également un rôle important dans la symptomatologie.

Tous ces éléments peuvent rendre cliniquement plausible l'hypothèse de primo-infection tuberculeuse.

Le diagnostic sera fortifié par :

— *Le cliché radiographique* qui montrera l'image du complexe primaire. Son aspect est cependant assez rarement typique chez l'adulte, et dans les cas limites il est difficile de se prononcer.

— *L'hypersensibilité tuberculinique*, pratiquement constante à la période de la tuberculisation, donnant une réaction papulo-vésiculaire. En elle-même, elle n'a cependant rien de pathognomonique de la primo-infection, car l'hypersensibilité s'observe à toutes les périodes de l'infection bacillaire, à l'occasion d'une réactivation de lésions anciennes ou de surinfections.

Le meilleur critère est la constatation d'une tuberculino-réaction antérieure négative, mais cette éventualité est rare chez l'adulte et ne se voit pratiquement que dans les collectivités examinées systématiquement.

La sédimentation globulaire, comme la séro-floculation de Vernes à la résorcine, a une valeur surtout pronostique. Pourtant l'épreuve de Westergren, qui occupe une place enviable dans les travaux nordiques (Wallgren, Lindstedt...), donnerait souvent le meilleur argument en faveur de la tuberculose de primo-infection dans les formes frustes, apyrétiques. Sa valeur diagnostique dans ces cas est capitale (Arborelius). Cet auteur cite une observation dans laquelle la sédimentation était très élevée, en pleine période d'incu-

bation. Même dans les formes apyrétiques la sédimentation globulaire est élevée. Ne va-t-il pas jusqu'à écrire : « Il serait plus juste de parler d'une hyper-sédimentation initiale que d'une « fièvre initiale » ? ».

Si tous ces facteurs sont très nets, leur groupement confère au diagnostic la quasi-certitude. La certitude absolue ici comme souvent ailleurs ne peut être envisagée, car aucun des éléments n'est vraiment pathognomonique. Nous avons vu en particulier les discussions ayant trait à la tuberculine (disparition de la sensibilité par guérison complète, spécificité...).

2° *Le diagnostic différentiel* comprend deux étapes : d'abord il faut éliminer des affections non tuberculeuses, puis la tuberculose étant certaine, rattacher les accidents à la primo-infection en éliminant les stades de réinfection plus avancés de la tuberculose.

En ce qui concerne les manifestations non tuberculeuses, la simple clinique est souvent insuffisante pour le diagnostic d'états morbides banaux, à allures de grippe, de bronchites, souvent assez discrètes, mais par contre souvent bien limitées.

Les formes aiguës de la primo-infection sont à différencier avant tout d'avec les pneumonies et les broncho-pneumonies ordinaires non spécifiques. Celles-ci donnent en général (en dehors des éléments fournis par l'anamnèse) une symptomatologie plus nette. L'état général y est plus touché alors que dans les formes tuberculeuses initiales, il est souvent assez peu influencé. Surtout la symptomatologie physique de condensation parenchymateuse (matité, vibrations, souffle) est plus nette dans ces affections non tuberculeuses. La radiologie enfin montre des images parenchymateuses de durée plus éphémère dans l'ensemble, tandis que nous avons vu la longue persistance et l'effacement très progressif des ombres hilaires souvent spléno-pneumoniques de la tuberculose initiale. Mais ceci n'a qu'une valeur de schéma.

En cas d'épanchement pleural de nature non tuberculeuse, la ponction exploratrice peut ramener un liquide trouble ou franchement purulent dans lequel fourmille le pneumocoque ou un autre germe banal. (Le staphylocoque de surinfection ne doit pas se voir dans la pleurésie faisant partie du syndrome de la primo-infection, sauf à une période très tardive.)

Nous avons vu plus haut les éléments principaux du diagnostic de la typho-bacillose d'avec les affections de la série typhique (particularités cliniques, hémoculture, séro-diagnostic (à un taux assez élevé en ce qui concerne les para A et para B (1/450) et chez les sujets vaccinés).

Les formes atténuées, en dehors des renseignements fournis par la cuti-réaction et la radiographie, seront étiquetées « fièvre de croissance, fièvre adéno-noïdienne », appendicite chronique, fièvre rhumatismale subaiguë, etc...

La typho-bacillose accompagnée d'E. N. forme une entité nosologique, telle que sa constatation est un élément de premier ordre pour le diagnostic de primo-infection tuberculeuse.

Les caractères qui distinguent l'E. N. tuberculeux de l'E. N. primitif ont été étudiés tout au long. Quant au diagnostic de l'éruption noueuse elle-même, il ne présente rien de nouveau.

b) *La nature tuberculeuse du syndrome observé est certaine. S'agit-il d'une primo-infection ou d'une tuberculose de surinfection, d'un stade ultérieur ?*

Il n'est évidemment pas question ici de la tuberculose avancée banale, fibro-caséuse, qui réalise un tableau facile à reconnaître, mais plutôt des premiers stades anatomo-cliniques de la phthisie, stade secondaire et début du tertiarisme.

Tracer une limite nette entre le stade primaire et secondaire est un problème difficile, souvent même

impossible. Cet inconvénient a amené certains auteurs à créer les termes de période sub-primaire (Widowitz [387]), de période de l'infection initiale (Arborelius [*l. c.*], etc... L'intérêt en est surtout doctrinal. La radiologie peut venir au secours du clinicien, en montrant des traînées d'ombre linéaires « aboutissant aux réseaux en éventail à point de départ péri-hilaire » (L. Bernard [44]) et traduisant l'atteinte des lymphatiques péri-bronchiques. Inutile de préciser qu'il faut un cliché d'une netteté incomparable pour différencier cet aspect de l'une des images du stade suivant.

Intéressant surtout à saisir est *le début de la tuberculose chronique*. Par rapport au terme de l'infection initiale, le début de la phtisie est plus ou moins lointain, tantôt ce début en est séparé par des mois, des années, tantôt la phtisie fait suite immédiatement au syndrome de la primo-infection, par transitions insensibles, sans que l'on puisse dire exactement à quel moment de l'infection se trouve le sujet.

Cette évolution des lésions bacillaires est sous la dépendance étroite de la surinfection, soit d'origine endogène comme le veut la doctrine de Ranke, soit d'origine exogène. L'importance respective des deux processus est encore discutée. Pour l'Ecole française (E. Sergent, L. Bernard), le rôle prépondérant, mais non exclusif, appartient au réveil des lésions latentes de la primo-infection. D'autres auteurs, surtout en Allemagne (Eliasberg, Beitzke [30]) insistent sur la plus grande fréquence de la surinfection par des bacilles nouveaux venus de l'extérieur (se basant sur certaines expériences de Röhmer sur le cobaye).

La clinique à elle seule est dans le plus grand nombre des cas impuissante à déceler le début du stade tertiaire, en particulier l'examen physique est peu explicite, car, s'il ne s'avère complètement négatif, les lésions restant muettes, comme dans la phase de

primo-infection, les signes stéthacoustiques discrets (anomalies du murmure vésiculaire le plus souvent) perçus aux sommets (zone d'alarme de Sergent) ou dans la région sous-claviculaire peuvent ne traduire que des bruits d'origine hilaire propagés au sommet.

Les signes généraux peuvent attirer l'attention : fièvre plus ou moins élevée en général fébricule, amaigrissement, ou des symptômes fonctionnels : toux légère, bronchites, hémoptysie, mais ils ne sont pas constants.

Tout le poids du diagnostic repose pratiquement sur les examens paracliniques :

1° *La recherche des bacilles de Koch* est très souvent positive à ce stade de réinfection, soit dans l'expectoration si le sujet tousse et crache, soit dans le liquide gastrique prélevé à jeûn (examen surtout pratiqué chez l'enfant qui ne crache pas). La constatation des bacilles est exceptionnelle dans la primo-infection, quelle que soit l'acuité de la forme observée (forme aiguë des noirs).

La présence du bacille peut, dans certains cas, distinguer une pleurésie initiale d'une pleurésie plus tardive, encore faut-il tenir compte des propriétés bactéricides des liquides d'exsudats pleuraux (Courmont et Gardère [*l. c.*]).

La clé du problème sera encore donnée par

2° *La radiologie* :

Sur le cliché thoracique ou derrière l'écran parfois, certains aspects ne sont point équivoques : tels les infiltrats à point de départ hilaire, siégeant aux lieux de prédilection isolés par L. Bernard et son école [44-45] ; zone péri-hilaire, intercléido-hilaire, lobe supérieur droit, scissures, qu'ils s'extériorisent sous forme de tractus, d'ombres linéaires ou de taches plus ou moins floues et agminées.

Bien souvent cependant l'aspect radiologique laisse prise à la discussion : certaines ombres hilaires en

plage, plus ou moins diffuses, plus ou moins homogènes et denses peuvent donner l'impression d'une infiltration spléno-pneumonique, épituberculeuse. S'agit-il vraiment d'une lésion du stade primaire, ou plutôt de processus de surinfection entourant l'« état séquelle » ? On sait que Assman [23-24] et Redeker considéraient l'infiltrat précoc (« Frühinfiltrat ») sous-claviculaire et du type exsudatif comme l'effet d'une surinfection exogène (contrairement aux infiltrats apicaux du type productif qui auraient à l'origine une réinfection autogène).

Plus tard, le diagnostic devient évident, le cliché montrant des lésions situées en plein parenchyme, coïncidant souvent avec une réaction hilare d'autant plus estompée que le stade est plus avancé.

3° *La sensibilité à la tuberculine* au stade tertiaire s'est beaucoup atténuée, elle ne provoque plus ces réactions violentes avec production de phlyctènes qui accompagnent habituellement l'installation de l'état allergique.

La même remarque s'applique aux réactions de floculation à la résorcine de Vernes et à la sédimentation globulaire, dont les chiffres reviennent à un niveau plus modéré, mais restant supérieur à la norme (au-dessus de 30 pour l'indice optique de floculation, au-dessus de 10 mm. *grosso modo* pour la sédimentation).

Il ne faut pas perdre de vue, enfin, répétons-le, que la notion de primo-infection tuberculeuse de l'adulte implique certaines restrictions théoriques, car basée sur des faits dont aucun n'est pathognomonique, y compris la méthode tuberculinique, qui elle-même n'est pas infallible, bien qu'elle soit la méthode la plus sensible dont nous disposions.

D'après ce que nous avons exposé plus haut sur la pauci-infection et la virulence atténuée, la primo-infection de l'adulte, qui est souvent d'une netteté cli-

nique indiscutable, comprendrait d'une part des cas de primo-infection authentiques, d'autre part des « primo-lésions » chez des sujets auxquels le petit nombre de bacilles déjà hébergés, ou leur faible virulence, n'a pas conféré l'état allergique.

V. — CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

La conduite générale à tenir en présence d'une tuberculose initiale est sensiblement la même, qu'il s'agisse de la forme avec érythème noueux ou d'une autre.

En dehors d'indications spéciales réclamées par une localisation typhobacillaire précoce, viscérale, articulaire ou autre, le point capital est de mettre l'organisme en état de résistance d'une part, de favoriser les processus habituels de cicatrisation d'autre part. Dès ici, disons la place prépondérante de la cure de repos sanatoriale.

Insistons aussi sur la grande rareté des cas nécessitant la collapsothérapie. Les lésions de ce stade guérissent en général par la simple cure diététo-hygiénique ; le pneumothorax thérapeutique est une éventualité qu'on n'a que rarement à envisager.

La conduite à tenir varie suivant le stade où l'on est amené à voir le malade.

1° *A la phase aiguë.* — Si la fièvre est élevée, un diagnostic aussi précoce que possible de la typhobacillose est indispensable (la présence d'un E. N. est ici d'un secours précieux). En effet, le traitement symptomatique de l'infection éberthienne ou paratyphique — balnéation, glaçage de l'abdomen, antithermiques, méthodes de choc, surtout par la voie veineuse — sont des *erreurs à éviter*, dangereuses pour les néo-tuberculeux. A éviter également le régime restrictif plus ou moins parfait (diète lactée ou

hydrique...) qui inanitent l'organisme en proie à la tuberculose.

Alimentation : On insistera au contraire à alimenter le malade, malgré la fièvre, aussi élevée soit-elle. Alimentation d'ailleurs plus qualitative que quantitative : viandes grillées de préférence, légumes verts, fruits, confitures, beurre (cholestérine). Par contre, on restera sobre de médicaments, en dehors des récalcifiants (différents sels de chaux, et fixateurs du calcium — stérogyl : XX gouttes *pro die*) qui sont plutôt à conseiller à un stade ultérieur.

Repos : Il va de soi que le repos absolu est de rigueur, repos au lit, complet, à prolonger jusqu'à l'apyrexie totale et définitive. (On peut être amené ici à lutter contre le préjugé populaire de la fatigue et de l'anémie résultant d'un alitement prolongé.)

Nous n'insistons pas sur le traitement local classiques des manifestations cutanées de l'E. N. : poudres inertes, talc, Zn O, lotions anti-prurigineuses, enveloppements ouatés...

2° *A la convalescence.* — Dès la disparition des signes cliniques, le malade doit être dirigé, si possible, vers un sanatorium. C'est la cure dont il retirera le plus grand bénéfice (repos allongé, climat favorable, diététique, surveillance médicale continue).

A défaut de sanatorium, un simple séjour à la campagne (depuis la grande banlieue de Paris) fera merveille, qu'il s'agisse de climat de plaine ou de montagne. Plus spécialement à conseiller sont les stations de faible altitude inférieures à 1.000 mètres (Aix-en-Provence, Grasse, Vence, Gérardmer, Bussang, etc...).

Mais, répétons-le, la simple campagne, sans distinction de latitude, est favorable à la cure de la tuberculose, comme on s'en est aperçu depuis longtemps.

On évitera de préférence, à ce stade, le climat marin, trop excitant, de même que l'irradiation solaire,

du moins si elle ne peut être placée sous la surveillance médicale.

Les rayons ultra-violets sont préconisés par certains (surtout en Allemagne).

C'est ainsi que l'on obtient des résultats surprenants en quelques mois. Cependant la guérison anatomique, comme le montrent les clichés successifs, est souvent beaucoup plus lente à obtenir, et il ne faut pas compter pratiquement sur un délai inférieur à 8 à 10 mois pour voir la disparition de l'ombre homogène hilaire et l'apparition des dépôts calcaires de guérison. Cette période de réparation peut nécessiter 18 mois à 2 ans. On comprend alors qu'il peut être prudent, et même souvent indispensable, de répéter et prolonger les cures sanatoriales ou de repos.

Surveillée dans ces conditions, en évitant la localisation, la convalescence aboutit très souvent à une guérison absolue.

3° *La guérison obtenue*, il ne sera pas trop tard pour envoyer notre ancien malade à la mer, à La Bourboule, etc... Des injections de cacodylates, d'arrhénal, fortifieront encore sa résistance, et c'est ainsi que le sujet reprendra la vie active interrompue pour un délai somme toute assez long par cette prise de contact plus ou moins solennelle avec les bacilles tuberculeux.

Mais le rôle du médecin ne s'arrête pas là. Il devra convaincre son ancien malade de la nécessité d'un examen clinique périodique, complété par un cliché thoracique sur lequel on surveillera tout spécialement la région hilaire. Les réactions de Vernes à la résorcine et l'épreuve de la sédimentation globulaire rendront des services éminents dans l'élaboration de ces bilans successifs.

Eviter dans la mesure du possible les surinfections exogènes intenses et la réactivation des foyers tuberculeux devenus latents, est le mot d'ordre, qui est un

principe général en phtisiologie. Nous n'y insisterons pas. Disons simplement que le sujet choisira, s'il en est temps encore, une profession qui ne le mette pas directement en contact quotidien avec des sources d'infection. D'autre part, il redoutera toute maladie infectieuse et tout surmenage, de quelque nature qu'il soit. La jeune fille retardera le mariage. Jeune femme, elle gagnera à se faire surveiller étroitement lors des grossesses, et l'on proscrira de façon souvent formelle l'allaitement. (Nous connaissons en effet le grand pouvoir anergisant de ces périodes de la vie génitale.)

VI. — POURQUOI LES ADULTES DE NOS CONTRÉES SE COM-
PORTENT-ILS DIFFÉREMMENT VIS-A-VIS DE LA PRIMO-
INFECTION, QUE LES NOIRS D'AFRIQUE ? IMMUNITÉ
INNÉE DE SÉLECTION.

Chez la majorité des adultes blancs la primo-tuberculisation se passe sans trop de fracas. Son évolution aussi bien immédiate que lointaine, sur laquelle ont insisté les auteurs déjà cités tout au long de ce travail, étant le plus souvent favorable.

Cette bénignité n'est pas sans contraster fortement avec l'allure maligne fréquente que revêt cette même primo-infection chez les individus de races primitives.

Au point de vue qui nous intéresse ici spécialement, on n'a jamais signalé, à notre connaissance, de syndrome d'E. N. chez ces races exotiques. Pourquoi cette différence ?

Le terrain neuf sans résistance n'explique d'ailleurs pas toujours l'allure maligne.

Dans les mines d'or de l'Afrique du Sud, les indigènes faisant une forme sévère de tuberculose, sont précisément ceux ayant une cuti positive (B. Lange [216]).

En réalité, sous nos climats, les sujets de notre génération actuelle, sont déjà très résistants vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, par le seul mécanisme de la sélection naturelle qui a éliminé, dans les siècles précédents, les sujets les moins résistants. Cette immunité innée, résultat de la sélection naturelle, telle qu'on l'observe dans les pays à endémicité tuberculeuse ancienne est indépendante de celle conférée par les anticorps spécifiques. Celle-ci est une immunité acquise par l'individu, qui s'est infecté, et ne vaut que pour lui-même. Celle-là se transmet aux descendants par les cellules génitales et n'a pas de rapport avec l'état allergique. On doit en effet admettre que la faculté de produire des cellules résistantes est contenue dans les cellules génitales (transmission de la potentialité de Roux). Cette résistance innée, plus ou moins forte suivant les sujets, semble capable d'expliquer la différence de comportement vis-à-vis du bacille tuberculeux du soldat ou de la nurse scandinave et du tirailleur sénégalais.

Rappelons que le délai nécessaire à la production de cette résistance particulière dans un pays, a été estimé à environ 100 à 200 ans d'endémicité tuberculeuse (Anderson [6]).

Faisons remarquer que chez les noirs importés en Europe pendant la guerre, certains ont fait des tuberculoses initiales relativement bénignes : provenaient-ils de préférence des régions côtières ou des grands centres de colonisation, où la tuberculose a pu imprégner leurs ascendants ?

**Intérêt pratique
de la notion de primo-infection tuberculeuse
chez l'adulte :
sanctions hygiéno-sociales**

La notion de primo-infection tuberculeuse de l'adulte de nos pays présente au premier chef un intérêt pratique considérable : la question de la protection de tels sujets. Ces formes initiales ont longtemps passé inaperçues, elles doivent dans l'avenir devenir de plus en plus fréquentes :

— parce qu'on saura mieux les reconnaître ;

— parce que la primo-infection tend sensiblement à s'éloigner de l'âge de l'enfance pour se rapprocher de l'adolescence et de l'âge adulte, cela en grande part du fait de la prophylaxie antituberculeuse rigoureusement appliquée aux nourrissons et aux jeunes enfants.

Ce même facteur a sensiblement influencé la diminution globale de la morbidité et surtout de la mortalité tuberculeuses, dans la plupart des pays (Danemark, Scandinavie, Etats-Unis, France, Allemagne, etc., etc.).

Nous avons vu plus haut le nombre fort important de sujets non allergiques entre la vingtième et la trentième année, d'après les récentes statistiques scandinaves et américaines.

Ce qu'est le devenir de ces sujets neufs, nous allons le voir en approfondissant ces travaux.

En Amérique l'attention s'est surtout portée sur les milieux universitaires. Il sera intéressant de noter la progression rapide des réactions positives à la tuberculine d'une part, le nombre des tuberculoses tertiaires avérées d'autre part.

A l'Université de Pensylvanie (Philadelphie), He-

therington, Mc Phedran, Landis et Opie [173] ont obtenu avec la réaction intra-dermique à 0,01 mgr. et 1 mgr. l'augmentation régulière ci-contre :

Etudiants en médecine	de 1 ^{re} année	=84,8 % tub.+.
—	— de 2 ^e —	=94,2 % tub.+.
—	— de 3 ^e —	=96,0 % tub.+.
—	— de 4 ^e —	=98,2 % tub.+.

Cette progression de l'infection tuberculeuse était parallèle à celle des infiltrats tuberculeux radiologiques :

L'infiltrat apical sans signes physiques était découvert chez 3,2 % des collégiens et des étudiants en médecine de 1^{re} année. Mais dans les 2^e, 3^e et 4^e années, ce taux était de 11,6 %.

Au Johns Hopkins Hospital et à Western Reserve Medical School, Herman, Baetjer et Doull [172] sont arrivés sensiblement aux mêmes chiffres: en 1^{re} année : 56,9 % + ; en 2^e année: 77,9 % ; en 3^e année : 93,5 % ; en 4^e 91,5 %.

Les auteurs estiment qu'avec la dose de 1 mgr. de tuberculine les taux seraient analogues à ceux de Philadelphie (environ 75 à 80 % en 1^{re} année.

La morbidité tuberculeuse annuelle a été ces dernières années de 6,5 p. 1000 : 21 cas de tuberculoses avérées sur 3.250 étudiants, dont 6 ont dû abandonner les études dès la 1^{re} année, 2 en 2^e année, 7 en 3^e, et 6 en 4^e et dernière année. Ce taux est supérieur à celui de la morbidité tuberculeuse de l'armée (2,72 p. 1000 en 1927) et de la marine (2,19 p. 1000), mais inférieur à celui de la population globale entre 20 et 29 ans (2 %). A l'Université de Michigan (Docteur Forsythe), ce taux — sur environ 100.000 étudiants — a été légèrement supérieur chez les étudiants en médecine que dans les autres disciplines : 2,81 p. 1000 en médecine, 2,53 chez les diplômés, 2,38 aux Sciences, 2,12 en art dentaire, 1,83 au Droit, 1,74 aux Lettres.

A Bordeaux, Seynat [339] trouve la tuberculose plus fréquente chez les étudiants en médecine que chez les étudiants en Droit. D'autres, Steidl [347], aux Etats-Unis, Kattentidt, à Munich, n'ont pas retrouvé cette prédominance.

Il semble pourtant que les étudiants en médecine tireraient le maximum de profit de l'immunisation (cf. plus loin), car ils sont plus exposés à l'infection, plus souvent encore à la surinfection. Les tuberculoses consécutives ne revêtent pas chez eux une allure plus grave, les formes sévères y sont rares (cf. E. Arnould [19]).

H. D. Lees et S. A. Myers [220], chez 2.093 étudiants de Minneapolis (hommes et femmes) communiquent les résultats ci-après (méthode tuberculinique non spécifiée) :

Age	Tuberculine	Tuberculine	P 100 positif
	+	—	
17 ans	93	241	27,8 %
18	160	425	27,3 %
19	125	305	29,06 %
20	91	167	35,2 %
21	71	87	44,9 %
22	38	53	41,7 %
23 et >	105	76	58,01 %

Sur un total de 1.621 étudiants de l'Université de Yale, âgés de 18 à 27 ans, la moyenne générale des allergiques était de 62,2 % (aux doses de 0,01 mgr. et 1 mgr.), dont 76,9 % chez les étudiants en médecine (94,1 % dans les 3 classes supérieures), 72,0 % chez les diplômés, 69,4 % en musique, 68,3 % en théologie, 61,7 % en Art, 57,8 % au Droit.

En 1931-1932, sur 1.508 étudiants immatriculés à Yale (New-Haven, Connecticut), 897, soit 59,7 %, réagissaient à la tuberculine.

L'année précédente, on y avait enregistré (sur 1.644

élèves) 229 cas de tuberculoses de type infantile (15,8 %).

Les études concernant les élèves-infirmières sont également nombreuses — celles de J. Heimbeck sont déjà devenues classiques.

Cet auteur, à l'hôpital Ulleval, d'Oslo, observe depuis une dizaine d'années, toutes les élèves — environ 120 par an, qui seront en contact en 3 ans de stage, avec 3.400 tuberculeux.

Sur 454 élèves à cuti positive, il a enregistré 12 cas de morbidité tuberculeuse bénigne, c'est-à-dire 2,6 %, tandis que sur 253 élèves ayant une cuti négative, 75, ou 29,6 %, ont fait des manifestations tuberculeuses, de gravité variable. Ainsi, à risque d'infection égal, ce sont les non-allergiques qui, non seulement devenaient plus fréquemment tuberculeuses (dans la proportion de 11 pour 1 allergique), mais elles attiraient les formes cliniques les plus sévères. C'est cette différence même du comportement de ces deux groupes d'infirmières qui incita Heimbeck à la vaccination au B. C. G. [168].

Parmi les étudiants en médecine d'Oslo, le même auteur trouva 56 % de cuti-réactions positives au début du stage, alors qu'après 2 ans d'études ce taux arriva à 28 %. La morbidité tuberculeuse en 4 ans était de 12 %.

E. K. Geer [137], en 1932, rapporta qu'à l'hôpital Ancker de Saint-Paul (Minnesota) (tuberculeux), les élèves-infirmières étaient pour les deux tiers indemnes à l'entrée, et qu'après 6 mois et plus de séjour à cet hôpital, elles étaient toutes infectées — à quelques rares exceptions près — tandis que les élèves de 5 autres hôpitaux n'ont, dans la dernière année du stage, donné qu'une moyenne de 42 % de réactions intradermiques positives. Sur 110 élèves entrées à l'hôpital Ancker, 6 ou 5,5 % sont devenues tuberculeuses

en 2 ans, dont 5 ne réagissaient pas au moment de leur admission — 3 ont fait une pleurésie.

Sidney J. Shipman et Elisabeth A. Davis [340], à l'Hôpital universitaire de Californie trouvèrent 66 % d'infirmières réagissant à une deuxième intradermo-réaction de 0 mgr. 01. Mais la majorité de celles qui avaient une réaction à l'entrée, ont gardé cette négativité à leur sortie. De toutes ces élèves, 6 à 7 % ont fait une tuberculose clinique durant leur stage, mais la plupart d'entre elles étaient déjà allergiques.

Kristenson [205], à l'Hôpital universitaire d'Upsala, parmi 241 élèves-infirmières, a vu 24 % tuberculino-négatives dans l'ensemble, et 38 % parmi celles qui n'avaient eu aucun contact antérieur avec des malades. Tous ces sujets sont devenus réagissants en un délai moyen de 10 mois (à l'exception de 2 qui reçurent alors du B. C. G.). Dès le deuxième mois suivant une contagion intense, il s'est produit 5 érythèmes nouveaux (sur 7 au total). La pleurésie et les infiltrats précoces sont les autres formes les plus fréquemment observées.

Quant aux résultats de Mäns Arborelius [*l. c.*], nous avons vu que sur 582 recrues initialement non réagissantes, 14 % sont devenues allergiques en 4 à 6 mois.

Nous avons vu les formes cliniques de leur accident initial (E. N., pleurésies, etc...).

En conclusion de toutes ces recherches récentes, nous pouvons donc dire :

1° Que les sujets non réagissants à la tuberculine, exposés à la contagion, s'infectent très vite, en quelques mois le plus souvent, 1 à 2 ans au maximum, après le début du contact.

2° Cette tuberculisation se traduit par des formes cliniques variées. Mais bien souvent le passage à la positivité de la réaction tuberculinique est le seul témoin que la primo-infection a eu lieu (formes occultes).

Bien que la fréquence comparée des formes bénignes et des formes graves ne puisse être fixée avec une rigueur absolue, il est permis de penser dès maintenant, que les formes latentes ou larvées de la primo-infection sont de loin les plus communes.

La gravité des formes cliniques étant liée sans doute : et à la massivité de l'infection, y compris sa virulence, et aux conditions extérieures plus ou moins défavorables, et à la résistance innée plus ou moins sérieuse qui existe en chaque sujet.

Pour préciser ces divers points, des recherches sont encore nécessaires. Seront surtout instructives, les études tuberculiniques systématisées, analogues à certaines investigations étrangères récentes, que l'on doit également appliquer en France aux collectivités diverses (1).

a) *A l'Université.* — La cuti devrait être pratiquée sur chaque étudiant, après l'immatriculation en première année de Faculté. Cette nécessité est surtout évidente chez les étudiants en médecine. Chez eux, les tests pourraient facilement être pratiqués dans les quelques grands services de clinique médicale où sont réunis tous les étudiants de première année, ou même au P. C. N., année préparatoire.

La même mesure est applicable aux élèves des autres Facultés et grandes écoles, simple affaire d'organisation.

Chez les porteurs d'une cuti positive, l'examen gagnerait à être complété par un examen clinique soigneux et un examen derrière l'écran fluorescent, ou, de préférence, par une radiographie, comme on a coutume de procéder dans certaines grandes Universités américaines ou allemandes (mais ici les difficultés d'ordre budgétaire entreront sans doute dans la balance.

(1) Cf. J. Troisier et M. Bariéty [366] : La primo-infection tuberculeuse de l'adulte, conséquences prophylactiques et sociales. *Bull. Acad. Méd.*, t. CX, 28 nov. 1933.

b) *Dans les collectivités militaires.* — Les mêmes principes sont valables. Voici, à simple titre d'indication, la méthode d'examens appliquée dans l'armée suédoise (M. Arborelius).

1° Examen général, complété par la radiologie, aussitôt après le début du service.

2° Epreuve de Mantoux à 0 mgr. 1 puis éventuellement 1 mgr.

3° Mise en observation minutieuse des non-allergiques et répétition de la réaction (0,1) à l'occasion d'un état morbide quelconque, pulmonaire ou d'ordre général. Transfert dans un service hospitalier militaire de ceux dont l'état morbide s'est accompagné d'un début de sensibilité à la tuberculine.

4° Nouvel examen à la fin du service militaire de ceux qui ont conservé une réaction négative.

Enfin un dernier examen est pratiqué après 6 à 12 mois, et les sujets, alors réagissants, sont observés.

Un tel programme est certes difficilement réalisable, surtout sur un contingent militaire très élevé.

c) *Le personnel hospitalier* bénéficierait des mêmes mesures. Comme chez les étudiants en médecine, et en général dans toutes les professions qui favorisent le contact avec des sources bacillifères, il serait pour le moins sage, qu'une réaction positive à la tuberculine soit exigée comme condition d'admission (allergie spontanée ou vaccinale).

Nous n'ignorons point les difficultés matérielles et même théoriques qui s'opposent à un tel plan, aussi, pour se borner à l'indispensable, pourrait-on dans tous ces groupements sociaux préconiser :

1° Un premier test tuberculinique au moment de l'incorporation ou de l'immatriculation.

2° Un deuxième test après 2 ou 3 ans, et chez tous les sujets malades dans l'intervalle — quelle que soit d'ailleurs l'allure du trouble morbide.

La systématisation de l'examen radiologique apporterait — ne serait-ce que dans ce dernier cas — une contribution des plus méritoires.

La pratique de ces examens faits en série fournira des données nosologiques précieuses pour le phthisiologue : taux des adultes jeunes non encore allergiques, et la connaissance plus approfondie de la symptomatologie clinique de la primo-infection. Mais elle aura une conséquence d'ordre plus pratique : le choix des jeunes adultes susceptibles de tirer profit des mesures prophylactiques appliquées aux enfants, et avant tout, de la vaccination par le B. C. G.

La ligne de conduite à adopter dans la prophylaxie antituberculeuse est en effet sensiblement identique, quel que soit l'âge des sujets. Mais, tandis que les conditions même de la vie, en multipliant les occasions du contact bacillaire, rendent illusoire chez l'adulte, les précautions *d'isolement* qui se sont montrées si efficaces dans le bas-âge. — Une personne qui est en commerce continu avec ses semblables s'infecte fatalement un jour ou l'autre dans les grandes agglomérations surtout — il n'en est pas de même de :

La vaccination par le B. C. G. ⁽¹⁾.

Celle-ci conserve ici tous ses droits. Réservée tout d'abord aux seuls nouveau-nés pendant les premiers jours de la vie, elle fut ensuite appliquée aux enfants plus âgés puis aux adolescents, en utilisant alors non pas la voie digestive, que l'on croyait perméable aux éléments bacillaires pendant les 2 premières semai-

(1) Ses résultats sont exposés dans « La vaccination préventive de la tuberculose de l'homme et des animaux par le B. C. G. », documents provenant de divers pays transmis à l'Institut Pasteur en 1932. Masson, 1932.

nes seulement de la vie, mais la voie parentérale (sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-dermique).

Heimbeck et O. Scheel vaccinent ainsi systématiquement par la voie sous-cutanée depuis 1927 les élèves-infirmières d'Oslo qui ont un Pirquet négatif. On connaît les résultats magnifiques qu'ils y ont obtenus : les élèves à cuti négative et non vaccinées contractaient la tuberculose dans la proportion de 29 à 30,4 % (toute l'échelle de gravité de la tuberculose) ; parmi les allergiques 2,6 % seulement faisaient des manifestations tuberculeuses (bénignes) ; enfin les élèves à cuti négative et vaccinées au B. C. G. formaient un groupe intermédiaire avec une morbidité tuberculeuse de 9,6 % environ.

Heimbeck [169] ajoute que l'immunité s'accompagne toujours de l'état allergique (parmi les élèves vaccinées qui, par la suite, n'ont pas réagi à la tuberculine, plus de 26 % ont fait de la tuberculose, alors que celles qui sont devenues allergiques artificiellement par le vaccin, ont donné un taux de morbidité tuberculeuse de 2,9 % seulement (3 sur 104 élèves) voisin du 2,6 % des allergiques spontanées. Leurs manifestations tuberculeuses étaient également bénignes (E. N., pleurésies). Heimbeck pense donc qu'il faut vacciner et revacciner jusqu'à obtention de cet état allergique. En général, d'ailleurs, on y arrive par une seule injection dans un délai de 3 mois environ.

(Selon Calmette [67-72], ces deux facteurs — allergie et immunité — peuvent se trouver dissociés, des animaux d'expérience qu'une infection pauci-bacillaire ou peu virulente n'a pas rendus allergiques, se sont montrés immunisés contre une dose plus massive ou plus virulente de bacilles. Il en est de même, en clinique humaine, des faits observés par G. Webb et W. Williams par exemple (cf. *supra*).

O. Scheel a vacciné des étudiants en médecine avec

les mêmes heureux résultats : morbidité tuberculeuse des allergiques naturels = 2 % ; des non-allergiques = 5,6 % ; des allergisés par le B. C. G. = 2,3 %. Des campagnards des régions du Trysil ont également été vaccinés [325].

En d'autres pays, ce mode d'immunisation a été tenté avec succès.

M. Calmette [69], en raison des incidents possibles avec la voie sous-cutanée (abcès...) et surtout parce qu'elle était difficilement acceptée par les familles sous cette forme d'administration par piqûres, a étudié récemment la perméabilité intestinale chez les adolescents et les adultes.

L'expérimentation sur l'animal a répondu affirmativement à la question, puis les premiers résultats obtenus chez l'homme ont permis d'étendre la vaccination *per os* aux sujets ayant dépassé le jeune âge.

En effet, en Afrique équatoriale française, dans les écoles des missions de villages nègres (Poto-Poto), l'indice de tuberculisation est de 22 %. L'administration du B. C. G. aux mêmes doses que chez le nourrisson (3 fois 1 cgr. ingérés à 48 h. d'intervalle, à jeun, une demi-heure avant le déjeuner du matin) a donné 55 % d'allergiques en 3 mois ; après une deuxième vaccination ce taux est monté à 65,8 % ; une troisième vaccination est en cours.

Puis M. Calmette a envisagé la vaccination par une dose unique de 5 cgr. de B. C. G., dose tout aussi inoffensive, puisqu'on a pu faire absorber au chimpanzé d'abord, puis à des hommes adultes déjà allergiques — et 1 non allergique — des doses de 1 gramme de B. C. G. par la voie buccale, en une seule prise, sans aucun trouble consécutif (J. Troisier). Ajoutons que, dans ces dernières recherches, le bacille-vaccin a été retrouvé dans les selles, et qu'une hémoculture a pu le déceler dans le sang même d'un chimpanzé (T. de

Sanctis-Monaldi), ce qui montre bien que le bacille a pénétré dans la lymphe puis dans la circulation sanguine en passant par la voie intestinale restée perméable.

Des expériences de vaccination pratique par une dose unique de B. C. G. par la voie buccale se poursuivent depuis 1933 dans les filiales de l'institut Pasteur à Brazzaville, Kindia, Tunis, etc...

Dès maintenant, l'institut Pasteur délivre des ampoules de B. C. G. à l'usage des sujets qui ne réagissent pas à la tuberculine (B. C. G. N. R.).

Ces ampoules de 10 cc. contiennent 0.05 cgr. de B. C. G.

Mais cette immunisation ne doit être tentée qu'à la condition expresse -- l'institut Pasteur y insiste -- que 2 réactions tuberculiques soient restées négatives à 8 jours d'intervalle au moins, et que l'examen clinique et radiologique n'ait rien décelé de suspect chez le sujet.

Faisons remarquer qu'en Roumanie, où le B. C. G. a suscité d'emblée un enthousiasme prodigieux et où il a définitivement acquis droit de cité, le Professeur Cantacuzène (Bucarest) se propose de donner le B. C. G. *per os* à tous les adultes, quelles que soient leurs réactions tuberculiques, il n'aurait eu qu'à se louer d'une telle pratique.

Pour conclure, constatons que la vaccination anti-tuberculeuse par le B. C. G. appliquée à tous les âges, prendra une place de plus en plus vaste dans l'arsenal de l'hygiène sociale. On ne peut plus refuser à l'adulte une méthode de prémunition anti-tuberculeuse, dont le nourrisson et le jeune enfant ont tiré déjà un profit si louable à travers le monde.

Dans cet ordre d'idées, il n'est pas illogique de penser que la création d'un « livret de santé » individuel,

au moins dans certaines collectivités bien surveillées, livret dans lequel la vaccination antivariolique serait mentionnée à côté de la vaccination antityphique, des réactions tuberculiniques répétées, avec, éventuellement, la vaccination au B. C. G., et enfin le compte rendu de l'aspect radiologique du thorax, rendrait des services exceptionnels.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Obs. I. — Ag... Antoine, âgé de 18 ans, vendeur de produits alimentaires, entre à la salle Barth. le 27 octobre 1932, envoyé par son médecin.

Depuis près d'un mois il ressent une fatigue générale, une difficulté croissante à faire son travail quotidien. Cette asthénie fut progressive, et s'accompagna bientôt de sueurs nocturnes intenses qui l'obligent, maintenant encore, à changer de linge 2 ou 3 fois dans la même nuit. Le malade a maigri de 4 kilos, son sommeil est normal, l'appétit est conservé.

Il nous apprend qu'il est originaire d'une ville des Basses-Pyrénées (Mauleon) et qu'il habite Paris depuis 2 ans.

Antécédents personnels. — On ne retrouve aucune maladie dans le passé du sujet, et spécialement rien du côté des voies respiratoires.

Antécédents familiaux. — Son père est décédé en 1928. Il avait subi en 1923 une nephrectomie. Sa santé aurait été bonne, n'ayant autrement jamais eu besoin du médecin. Il n'a jamais toussé... La mère, âgée de 43 ans, est très bien portante, et l'a toujours été.

Le malade a 5 sœurs, dont une mariée, sans enfants, et 2 frères, tous en bonne santé.

Le Début de la maladie, nous l'avons vu, remonte à environ un mois.

En insistant dans l'interrogatoire sur la période qui a précédé ce début clinique, on apprend, fait capital, que, pendant les mois de juillet et d'août, qui ont précédé, le malade a été obligé de dormir dans un dortoir, où *son voisin de lit toussait beaucoup*, et depuis fort longtemps.

A l'examen. — On est en présence d'un jeune homme de 1 m. 69 de taille, normalement constitué, le thorax cependant légèrement en entonnoir.

L'examen viscéral montre : cœur et foie normaux; rate non percutable; ampliation thoracique normale. Vibrations et sonorité physiologiques. A l'auscultation, une respiration légèrement diminuée au sommet gauche.

La température est à 38°, où elle reste pendant 3 jours, revenant vers la normale après deux petits crochets à 37°8 et 37°5.

Le 29 octobre, on pratique une hémoculture sur milieu de Loewenstein, (qui restera négative).

Le 1^{er} nov. la *cuti-réaction* de V. Pirquet, lue après 24 h., montre une petite macule de 4 mm. de diamètre, sans surélévation aucune et sans induration. Cependant à la même date le *Vernes-résorcine* se trouve anormalement élevé à 77 et la *Sédimentation globulaire* est de 16 m/m. Une première *radiographie thoracique* ne montre pas encore de vrai complexe primaire. Tout au plus existe-t-il dans la région hilare gauche une ombre légère et non homogène, à peu près semblable à celle du hile droit. (*fig. 1*).

Le 12 nov. Vernes-résorcine à 25 pour une T° de 36°8. L'état général s'améliore progressivement. Le poids augmente. T° néanmoins légèrement subfebrile 37°2 à 5.

Le 22 nov. Vernes-résorcine à 16.

Le malade demande à quitter l'hôpital.

Mais, le 26 nov., la fièvre s'allume à nouveau, augmentant d'un demi-degré par jour. En même temps apparaissent :

Une céphalée légère ;

Une inappétence assez marquée, de l'insomnie..

Ces signes sont mis sur le compte d'un petit abcès dentaire banal.

Le 3 déc. le malade se plaint d'un prurit et de picotements à la jambe gauche et sur le tronc.

Le lendemain on trouve au niveau du tronc une éruption du type scarlatiniforme, et sur la jambe gauche une efflorescence de nodosités d'érythème nouveau. Ces nodules sont absolument typiques : indurés, de coloration rouge foncé, vigneux, violacés, ayant 1 à 2 c/m de diamètre, et siégeant sur la face

d'extension du membre, sur les côtés du tibia et au voisinage du genou. Pas d'angine.

Trois jours plus tard des éléments semblables apparaissent à la jambe droite et aux membres sup. droit, puis gauche, sur la face d'extension, près du coude.

5 *déc.* Nouvelle *radiographie* très différente de la première. Si en effet les ombres hilaires droites ne se modifient nullement, par contre on note une accentuation évidente des ombres hilaires gauches. Dans un quadrilatère de 4 c/m×5 c/m environ, au dessus de l'ombre cardiaque se voient des infiltrats de densité variable, non homogènes, mais à limite nette du côté du poumon. (Fig. 2).

6 *déc.* une nouvelle *cuti-réaction* est pratiquée, qui, dès le lendemain, est trouvée vésiculeuse, très infiltrée, entourée d'une aréole nette de congestion périphérique.

On ensemence sur Pétragnani de la sérosité obtenue par scarification d'un nodule. Cette culture demeurera négative.

8 *déc.* L'éruption scarlatiniforme du tronc présente un piqueté hémorragique très intense. Ce caractère purpurique se voit surtout à la base de l'hémi-thorax gauche. Temps de saignement : 1 min. 45. Temps de coagulation : 6 min. 30. *Sédimentation des hématies* : 20 m/m.

16 *déc.* Le stade fébrile est terminé. La température est au voisinage de 37° après une période de franches oscillations entre 38° et 39° et une descente de 2 jours. Dès le début de la défervescence thermique s'est dessinée une crise urinaire légère.

Le poids, qui était remonté à 57 kgs 200, avant l'éruption noueuse, est descendu brutalement à 54,500, puis la courbe reprend sa marche ascendante.

16 *déc.* *Vernes-resorcine* à 52.

Sédimentation glob. 24 m/m.

Numération glob. 4560.000 gl. rouges.

12.000 gl. blancs.

Formule : Poly. neutro	57 p. 100
— eos	0
— baso	4
Grands mono.	7
Moyens mono.	24
Lymphocytes	7
Meta-myelocytes	1

22 *déc.* Le Pirquet est resté vésiculeux, mais moins étendu et moins violent que celui du 6 *déc.*

24 *déc.* 5° cliché thoracique : mêmes aspects radiologiques.

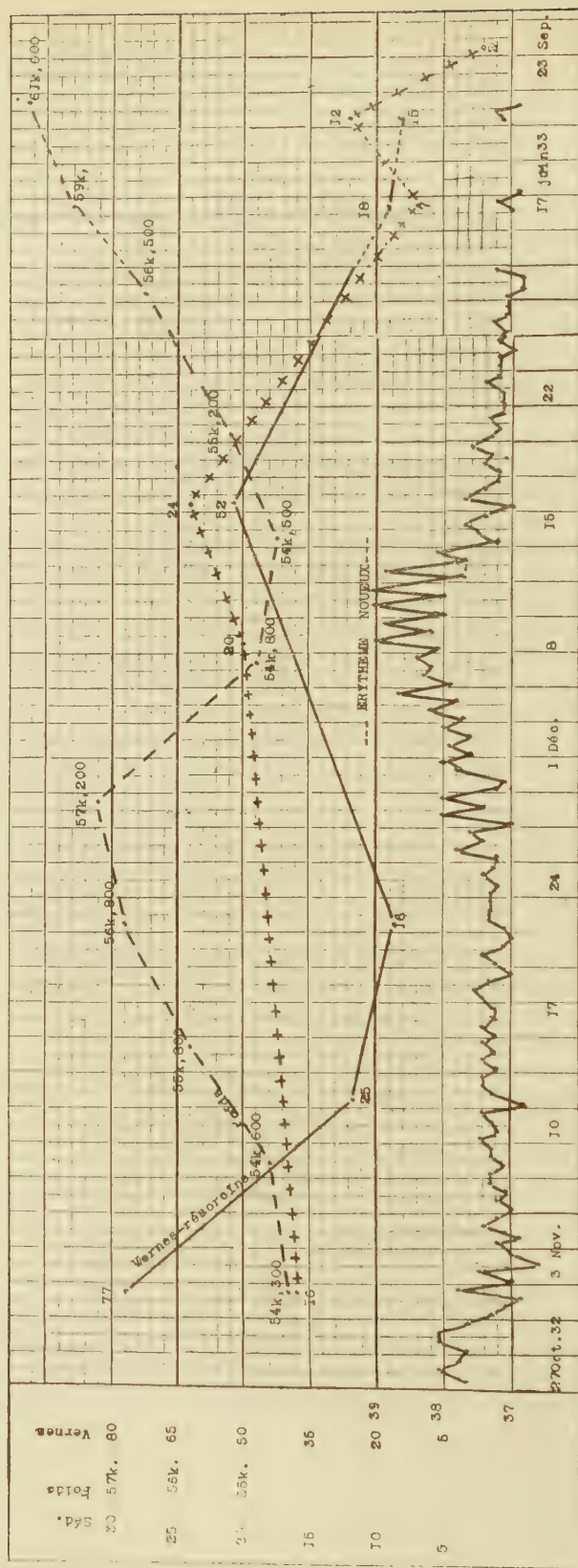


Fig. 3. — Obs. I (6 oct. 1932 à déc. 1933).

Courbes de la réaction de Vernes (à la résoréine), du poids corporel, de la sédimentation globulaire (Westergren), avec lecture après une heure) et de la température centrale.

Quatre périodes : I. Phase thermique (6 a. 32). — II. Phase latente apyrétique. — III. Typhobacilliose avec érythème noueux. — IV. Deuxième phase apyrétique.

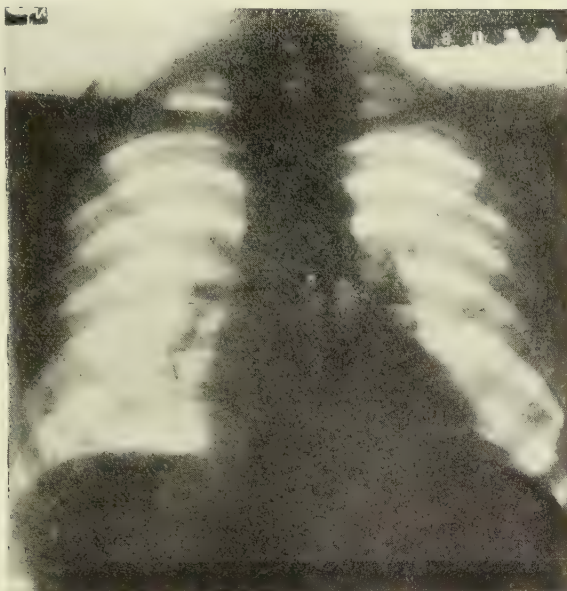


FIG. 1. — OBS. I (1^{er} novembre 1932).

Hiles presque normaux. Légère ombre non homogène dans la région hilare gauche (3 mois après la contamination).

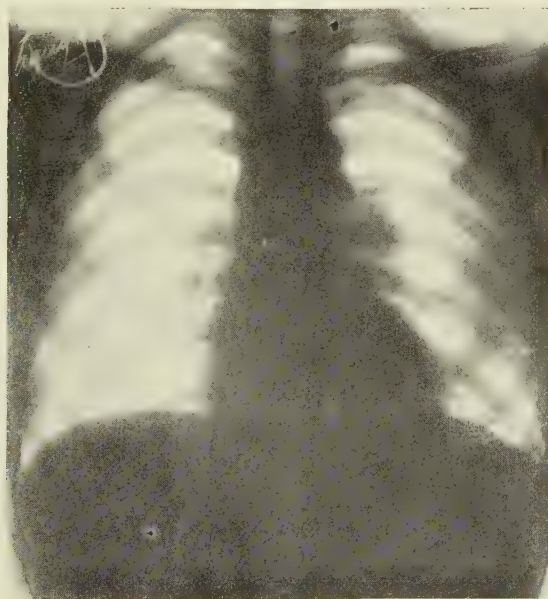


FIG. 2. — OBS. I (5 décembre 1932).

Accentuation de l'ombre sus-cardiaque quadrilatère 4 à 5 cm.

L'état général est satisfaisant. Apyrexie. Le poids remonte à 56 kgs 500. Aucun symptôme fonctionnel. Le malade a été soumis à la médication récalcifiante (Stérogyl). Il se sent bien et demande à sortir du service le 29 déc. 1932.

Le malade est revu le 17 juin 1933. Son état général est remarquable. Il ne se plaint d'aucun trouble. Fatigue et sueurs nocturnes n'ont pas réapparu. Pas de toux, pas d'expectoration.

Et pourtant, dès sa sortie de l'hôpital le 29 déc., malgré nos recommandations pressantes il a repris ses occupations comme vendeur dans une maison d'alimentation : métier assez fatigant (travail debout de 7 h. à 18 h.), d'autre part il a connu le surcroît de travail inhérent à la période du nouvel an. Enfin, toujours de sa propre autorité, le jeune homme s'est remis à la pratique de ses sports favoris (cyclisme, natation) sans en être autrement incommodé. Température du 17 juin au matin : 37° 3.

Le poids a passé de 56,500, à sa sortie, à 59 kgs. *L'examen* reste entièrement négatif. En particulier, la rate n'est pas perceptible, les poumons sont normaux. On ne trouve aucun des signes classiques de l'adénopathie médiastinale. Pourtant la radiographie (17 juin) montre avec évidence la persistance de l'engorgement ganglio-hilaire gauche. Le Pirquet, lu après 48 heures, est resté fortement positif, *vésiculeux* et très infiltré, rouge vif (diam. : 20 m/m).

19 juin. Vernes-résorcine : 18. Sédimentation glob., 7 m/m.

Le sujet revient se faire examiner le 25 sept. 1933. Il donne à première vue l'impression d'une santé florissante. Il n'attire l'attention sur aucun trouble fonctionnel, mange bien, se sent très gaillard.

L'examen général complètement négatif va confirmer la bonne impression du début. Un examen particulièrement attentif du thorax ne décèle aucun signe suspect.

Temp. du matin : 37° 1.

Poids : 61,600, donc nouvelle augmentation de 2,600 en 3 mois.

La cuti, lue après 48 heures, donne lieu à une papule de 15 m/m, très dure, rouge vif, blanchâtre en son milieu, mais sans formation de phlyctènes cette fois-ci (une intradermo-réaction de 1/10^e de mmg. de tuberculine donne après 48 heures une papule de 20 m/m très infiltrée, avec une large aréole congestive, sans vésiculation, évoluant en 8 jours et laissant derrière elle une tache pigmentée). Vernes-résorcine : 15. Sédimentation glob. : 12 m/m. La radiographie enfin

montre une légère réduction générale des ombres hilaires gauches.

Le test d'Aldrich, pratiqué conjointement avec la réaction de Mantoux, avec une solution saline de 8 1/2 p. 1000, a donné un temps de résorption sensiblement physiologique de 48 minutes.

Obs. II. — Mlle A... Germaine, âgée de 22 ans, exerçant la profession d'employée de commerce, entre dans notre service le 31 octobre 1932. Elle est atteinte d'une éruption présentant les caractères de l'Erythème noueux.

L'affection a débuté le 25 octobre, donc il y a 6 jours. L'éruption est sortie d'emblée, sans autres prodromes immédiats qu'un coryza léger et banal. Nous verrons plus loin les caractères de cet érythème.

Les antécédents personnels : La malade est née à Paris (XIV^e) le 22 juin 1911. Elle y séjourne avec ses parents jusqu'à l'âge de 2 ans. Puis on l'emmène en Auvergne, près de Royat, où elle reste jusqu'à l'âge de 7 ans. Revenue dans la capitale à ce moment, elle y reste jusqu'à l'âge de 11 ans 1/2. A cette époque, vers l'âge de 9 ans, se place le seul incident pathologique digne d'être retenu : une pneumonie qui aurait pris une allure traînante et duré environ 3 mois. Pendant ce deuxième séjour à Paris, elle est pensionnaire aux Batignolles.

De 11 ans 1/2 à 13 ans elle retourne en Auvergne, pour revenir définitivement ensuite à Paris, où elle exerce le métier de porteuse de lait (qui l'occupait entre 5 h. 30 du matin et 17 heures). Dans son entourage on ne retrouve pas de malades, en particulier pas de tousseurs. De 17 à 20 ans, elle se place comme nurse, là encore la famille est très saine. Cycle génital : premières règles à 14 ans, normales en durée et abondance. Pas de fausses couches.

Le 13 mai 1932, la jeune femme a accouché de deux jumeaux à terme, deux garçons pesant 3.350 gr. et 3.370 gr. Le premier est mort à 4 mois d'une gastro-entérite. L'autre est actuellement en bonne santé. Il a été séparé de sa mère dès le quatrième jour et placé en nourrice à la campagne. Le père serait très bien portant.

Antécédents héréditaires et collatéraux : Les parents sont vivants et bien portants. La mère aurait eu une affection indéterminée 2 ans après la naissance de sa fille. Pas d'autres enfants, mais un garçon mort-né prématuré (7 mois.).

A l'examen : On est en présence d'une jeune femme nor-

malement constituée, paraissant être en bonne santé habituelle. Poids : 53 kgs 500.

L'éruption a débuté, rappelons-le ici, 6 jours avant l'hospitalisation. Elle était constituée le premier jour par quelques éléments maculeux, déterminant d'emblée un léger prurit. Leur topographie est typique : face d'extension des membres, et d'abord sur les deux membres inférieurs, prédominant sur le segment tibial, faces antéro-externes et antéro-internes, faces postérieures indemnes. Puis des éléments semblables apparurent à la face postérieure de l'avant-bras gauche, sur le tiers moyen et au voisinage du coude.

Le 29 octobre, les taches maculeuses se surélèvent et s'indurent.

Le 31 octobre, jour de l'entrée, l'éruption est typiquement constituée.

Elle est faite de papules, ayant 0,5 à 2 c/m de diamètre, quelques-unes, en sont confluentes. Nettement indurées. Ces éléments sont plus ou moins foncés suivant leur âge respectif, passant du rose violacé au rouge vineux, cuivré. On remarque de légères traces du grattage provoqué par le prurit assez vif.

L'examen général est pratiquement négatif.

Les poumons ne montrent rien d'anormal : Ampliation thoracique, vibrations et sonorité physiologiques. A l'auscultation, cependant, la respiration semble un peu soufflante au sommet droit.

Cœur, foie, rate : normaux.

Système nerveux : réflexes tendineux un peu vifs, pupilles régulières, égales, réagissant bien à la lumière.

Signes généraux : température à 38° 7 ; tension art. : 10-7 (Vaquez-Laubry) ; urines : pas de sucre, pas d'albumine.

Signes fonctionnels : néant. La malade, en dehors du prurit local, ne se plaint de rien. En particulier on ne trouve pas de dyspnée, pas de douleur thoracique. Ni toux, ni expectoration. La voix n'est pas modifiée.

Une *radiographie* thoracique, faite le lendemain de son arrivée, montre : une ombre ovale (3 c/m×4 c/m) siégeant au niveau du hile droit, nettement séparée de l'ombre cardiaque, presque homogène, à contours précis, mais se continuant néanmoins par des arborisations touffues et parallèles irradiant dans les deux lobes inférieurs. Poumon gauche subnormal. Les deux apex sont absolument indemnes, ainsi que les deux sinus costo-diaphragmatiques. (Fig. 4).

Le 2 novembre : on pratique une *intradermo-réaction* à

la tuberculine (tuberculine brute de l'Institut Pasteur) à la dilution extemporanée de 1 p. 1000. On en injecte 1/10^e de cc. dans le derme de la région deltoïdienne inférieure.

Après 24 heures, une papule de 8 m/m de diamètre avec induration des plans sous-jacents, de coloration rouge foncé, entourée d'une large aréole congestive.

Dans les jours suivants de petites phlyctènes apparaissent. Après 8 jours se fait une desquamation fine, à la suite de laquelle persistera une pigmentation très nette jusqu'au 15 novembre.

Le 4 nov. : la réaction de Vernes à la résorcine donne un chiffre élevé : 50 (au peréthynol: 0).

La sédimentation globulaire, lue après 60 minutes, est de 50 m/m.

L'Hémoculture de Loewenstein va rester négative.

La courbe thermique est descendue à 37° 2 en 6 jours, puis, quelques oscillations irrégulières entre 37° et 38°, pour se stabiliser le 19 nov., quand se produit un clocher à 38° 7. Coïncidant avec une nouvelle efflorescence d'éléments nouveaux, aux jambes et la face postérieure des avant-bras.

La malade se sent en bon état. Mais son poids, qui était de 52 kgs 500 à l'entrée, est tombé à 50 kgs 800.

Le 22 nov. : le lendemain de la nouvelle poussée érythémato-noueuse, mais alors que la température est rigoureusement revenue à 37°, une nouvelle *réaction de Vernes-résorcine* donne 98 coïncidant avec une épreuve de *Westergen* également très élevée : 101 m/m.

Le 23 nov. : de *nouveaux clichés thoraciques* sont pratiqués de face, en O. A. D. et en transverse. De face, même image. En transverse, en face des V^e, VI^e et VII^e vertèbres dorsales, on voit une ombre remplissant l'espace clair rétro-cardiaque, d'aspect nodulaire, et émettant en avant des prolongements pénicillés dans la partie antérieure du thorax. Intégrité de l'espace rétro-cardiaque au dessus et au dessous de cette ombre. (Fig. 5).

Le 24 nov. : Une nouvelle épreuve de Mantoux, avec la tuberculine à 1 p. 1000 fraîchement préparée, donne, après 24 heures, une papule un peu moindre que la précédente, 6 m/m de diamètre, également entourée d'une zone congestive, mais n'évoluant pas vers la vésiculation, et ne donnant pas de pigmentation. Sa disparition sera complète le 14 décembre. Après cette dernière poussée éruptive, l'état général de la malade continue à demeurer satisfaisant : sa température tend à se localiser définitivement à 37°, qu'elle ne

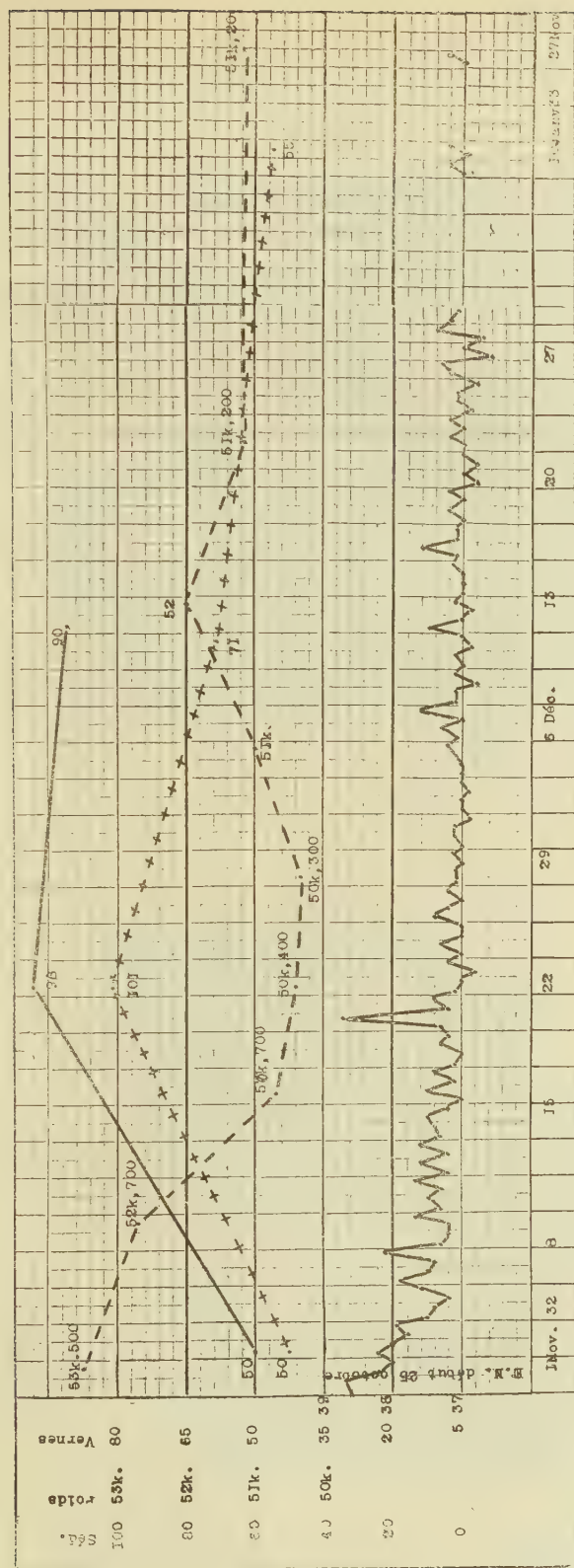


Fig. 6. — Obs. II.

La courbe thermique montre la fin de la période fébrile correspondant à l'érythème noueux. Crochet thermique par angine érythémateuse banale. Persistance des chiffres élevés de sédimentation globulaire et de Vernes après l'érythème noueux.

quittera plus (sauf de rares incidents vespéraux à 37° 5). Le poids demeure stationnaire à 50 kgs 300, puis remonte à partir du mois de décembre.

Donc, état clinique satisfaisant. Cependant, les épreuves biologiques se montrent toujours anormalement élevées.

En effet :

Le 12 décembre, le Vernes-résorcine se maintient à 90 ; la sédimentation des hématies à 71 m/m. Deux nouvelles intradermo-réactions à 1 p. 1000 donnent chacune (le 13 déc. puis le 23 déc.) après 24 heures, une forte papule, analogue aux précédentes avec forte induration et pigmentation, mais sans vésiculation.

A partir du 21 novembre on a institué une médication récalcifiante : Stérogyl XXX gouttes pro die, puis, à partir du 27 nov., du cacodylate de soude par voie parentérale.

Le 29 décembre 1932 la malade demande à quitter le service. Une radiographie avait montré les mêmes images.

Elle est revue le 9 janvier suivant : son état est bon. Température à 37°. L'examen reste négatif. Mais sédimentation globulaire est encore à 55 m/m.

La malade est revue le 27 novembre 1933, après un séjour de trois mois à la campagne, dans la Corrèze.

Son état général est très bon. Elle ne se plaint spontanément d'aucun trouble fonctionnel et, en poussant l'interrogatoire, on ne trouve vraiment rien d'anormal. Ni asthénie, ni toux, ni sueurs nocturnes. Appétit excellent. Poids stationnaire à 51 kgs 200. Température : 37° 1. Durant son séjour à la campagne, la malade aurait gagné 3 kgs qu'elle a reperdus progressivement dès après son arrivée à Paris.

L'examen physique reste absolument négatif. *La radiologie*, enfin, va nous montrer un nettoyage inattendu par sa netteté. Déjà derrière l'écran l'amélioration de la lésion hilairé était très manifeste en position frontale et en transverse, mais le cliché thoracique, lui, montre avec une netteté schématique la disparition de l'ombre ovalaire homogène du hile droit. Par contre les arborisations touffues broncho-vasculaires sont nettement visibles (fig. 7).

Obs. III. — Mlle T... Raymonde, âgée de 20 ans, sans profession, originaire des Hautes-Alpes, entre à la salle Louis le 21 avril 1932, atteinte d'un syndrome infectieux mal déterminé : fièvre, céphalée, anorexie, insomnie... La malade n'a jamais ressenti pareils troubles.

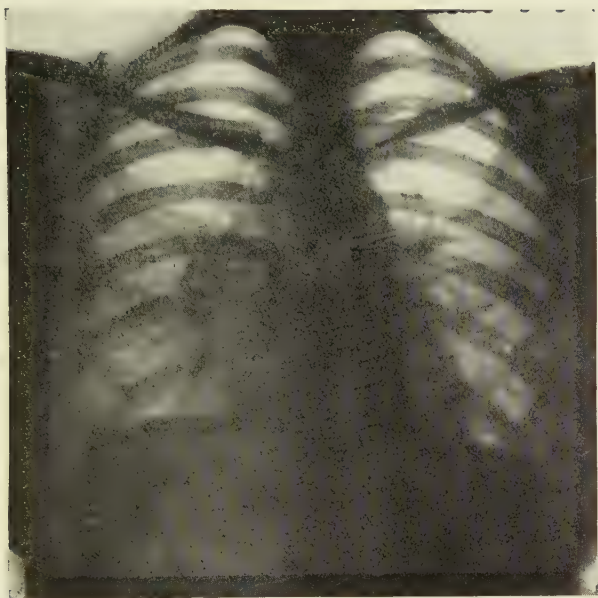


FIG. 4. — OBS. II (1^{er} novembre 1932).
Gros champignon hilaire droit, nettement séparé de l'ombre cardiaque. Pas d'autres lésions.



FIG. 5. — OBS. II (2 novembre 1933).
Ombre multilobulée de la partie moyenne de l'espace clair rétrocardiaque.

L'étude des antécédents, tant personnels qu'héréditaires et collatéraux, ne fournit aucun renseignement intéressant. On ne retrouve vraiment aucun incident pathologique digne de retenir l'attention. La malade est arrivée à Beaujon enceinte de 5 mois et demi environ.

Le début de l'affection remonte à peine à quelques jours. Il a été brutal, surprenant le sujet — en pleine santé. — Il a été pratiqué des examens très soigneux dans un dispensaire où la malade consultait régulièrement pour sa grossesse.

L'examen nous met en présence d'une jeune femme à l'apparence d'une bonne santé. L'examen ne révèle rien d'anormal : poumons, cœur, foie et rate sont normaux.

L'état général est peu touché.

La température est à 38° 3. La malade se plaint d'un peu de céphalée et d'une inappétence assez marquée. L'examen général est négatif. Les poumons sont tout à fait normaux.

Le lendemain on pratique un examen des urines : pas de sucre ni d'albumine ; des urates en excès ; pas d'éléments cellulaires.

Le cholestérol sanguin est de 1 gr. 30.

Dans les jours suivants la température monte à 39° 6 et, le jour après l'entrée, le 25 avril, la malade se plaint d'une douleur spontanée, siégeant dans le creux sus-claviculaire gauche.

On y trouve une tuméfaction rouge, chaude, douloureuse au palper. Elle est constituée par une masse dure, bien limitée, de la grosseur d'un œuf, entourée d'un oedème inflammatoire. Il s'agit d'une volumineuse *adénite sus-claviculaire*. La porte d'entrée de l'infection reste introuvable, il n'existe aucune plaie des téguments, aucune inflammation, notamment dans la gorge.

On injecte 3/4 puis, 2 jours après, 1 cc. 1/2 de propidon. 27 avril : Numération globulaire : 3.450.000 gl. rouges.

13.000 blancs.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	75
Polynucléaires éosinophiles	2
Grands mononucléaires	9
Moyens mononucléaires	13
Lymphocytes	1

Hémoglobine=90 %

Le Bordet-Wassermann reste négatif.

Le 29 avril on pratique une *cuti-réaction* à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur.

Dès le lendemain on la trouve très étendue, rouge vif, indurée et *vésiculeuse*. Cette adénite sus-claviculaire gauche, d'allure aiguë, régresse en quelques jours.

Au point symétrique mais, dans la fosse sus-claviculaire droite, se produit la même tuméfaction pulmonaire, qui elle aussi rétrograde spontanément, en quelques jours.

La température qui, jusqu'ici oscillait largement et irrégulièrement, entre 37 et 39°, se localise entre 37 et 37°6, on assiste à une reprise de crise urinaire, les urines passant à 2.000 cc.

On croit à une guérison toute proche quand, 12 jours après l'entrée dans le service, *le 4 mai* se produit une éruption d'*érythème noueux* : nodosités de couleur violacée, rouge vineux, dures au palper, de taille variable, inégalement espacées sur les membres, mais occupant partout la face d'extension. Les éléments sont prurigineux, ils apparaissent par poussées successives.

L'examen physique reste négatif.

Le 6 mai : une radiographie thoracique met en évidence au niveau du hile droit une ombre très dense, arrondie, bien limitée sus-jacente à l'ombre de l'oreillette droite mais dont elle reste séparée par une rainure claire. Immédiatement au-dessous d'elle, une 2^e ombre plus petite, également opaque et arrondie. De ces 2 images partent vers le parenchyme une pulmonaire de fines travées.

Après l'éclosion de cet érythème noueux, on assiste de nouveau à une phase fébrile de 6 jours durant laquelle la température irrégulière et capricieuse monte jusqu'à 40°. Quelques symptômes fonctionnels reparaissent : anorexie, insomnie et surtout une céphalée très vive, avec légère raideur de la nuque. Pas de Kernig.

9 mai : une ponction lombaire, qui calme assez bien la malade, donne issue à un liquide clair, coulant en gouttes pressées; albumine 0,20; cytologie : 2,7 les lymphocytes, mais quelques globules rouges. Pas de bacilles de Koch, ni autres germes Hecht. W. types négatifs.

10 mai : L'hémoculture de Lœwenstein restera négative, de même que la culture de la sérosité obtenue par scarification d'un nodule d'érythème.

12 mai : Vernes-résorcine à 99, donc chiffre de séroflocculation élevé. A ce moment l'érythème a presque complètement régressé, une dernière poussée fugace se produira au lever. L'évolution thermique est tout à fait brutale. La courbe, pendant l'érythème noueux, comme auparavant lors de l'adénite sus-claviculaire prend un aspect fortement oscillant.

La température qui la veille était à 40° tombe à 36° après un crochet. Elle ne rejoindra la ligne de 37° qu'après 6 jours de petites oscillations de quelques dixièmes de degré.

25 mai : L'état général de la malade est bon. L'examen complet est tout à fait favorable. On ne trouve pas de modifications, notamment les poumons ne révèlent rien d'anormal.

La malade peut être considérée comme guérie cliniquement. Et pourtant, les épreuves biologiques se montrent anormalement élevées.

Le 20 mai : la sédimentation est de 74 m/m.

Le 30 mai : elle est de 60 m/m. Le même jour au photomètre de Vernes-Bricq-Yvon, on obtient encore un chiffre de floculation de 44, à la résorcine (0 au péréthynol.) Entre temps, (le 25 mai) 14 jours après la disparition de l'érythème noueux, un nouveau test de V. Pirquet demeure encore très intense, vésiculeux, quoique nettement moins violent que celui du 29 avril (6 jours avant l'érythème).

Le 12 juin : la malade quitte le service pour la maternité de l'hôpital.

Le 5 juillet : elle revient dans notre service ayant quitté la maternité de Beaujon. Son enfant, immédiatement séparé d'elle a reçu du B. C. G., mais il est mort dans les quinze jours avec une diarrhée intense. La malade se porte à merveille. La *cuti* reste positive mais tout à fait banale (petite papule rosée, appréciable au palper), et non plus vésiculeuse. Le Vernes-résorcine est descendu à 28.

8 juillet : la radiographie par contre, montre encore la même image ganglio-hilaire, mais un peu plus floue, et les travées plus accentuées, surtout vers le bas.

Le 9 juillet : l'évolution semble donc favorable, quand la malade se plaint d'un frisson intense et prolongé. Bientôt apparaissent des douleurs vives au niveau de la face interne de la cuisse droite. Le pouls rapide, 104, nettement dissocié d'avec la température (37°2). C'est une phlegmatia: gouttière, sangsues à la racine du membre. Citrate de soude *per os* et vaccin pneumo-strépto I. O. II, 2 cc. L'épreuve d'Aldrich montre une résorption nettement plus rapide de la petite boule d'œdème intradermique du côté atteint : 26 min. contre 45 min. à la cuisse gauche.

Ce même jour se produit une petite embolie pulmonaire : point de côté à la base droite, légère dyspnée, expectoration hémoptoïque consécutive.

Le 15 juillet : nouveau frisson, nouveaux phénomènes douloureux, mais du côté opposé.

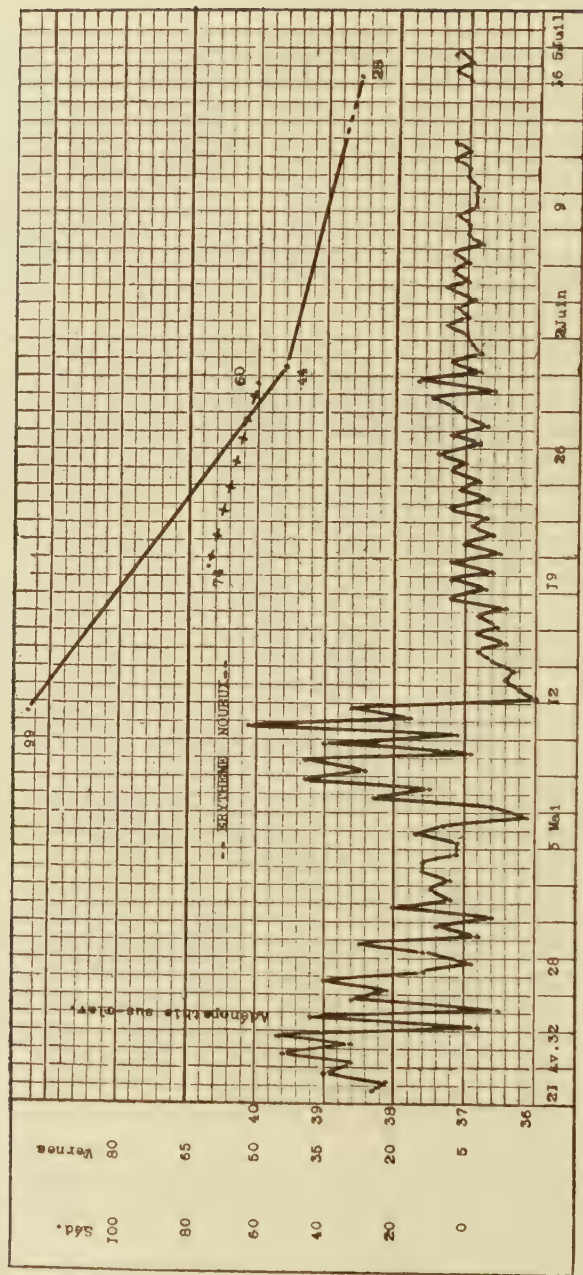


FIG. 8. — Obs. III (avril-juillet 1932).

La courbe thermique montre les oscillations très accusées de la phase de l'adénopathie sus-claviculaire aigüe tuberculeuse. Une 2^e phase oscillante au moment de l'érythème noueux, avec crise franche.

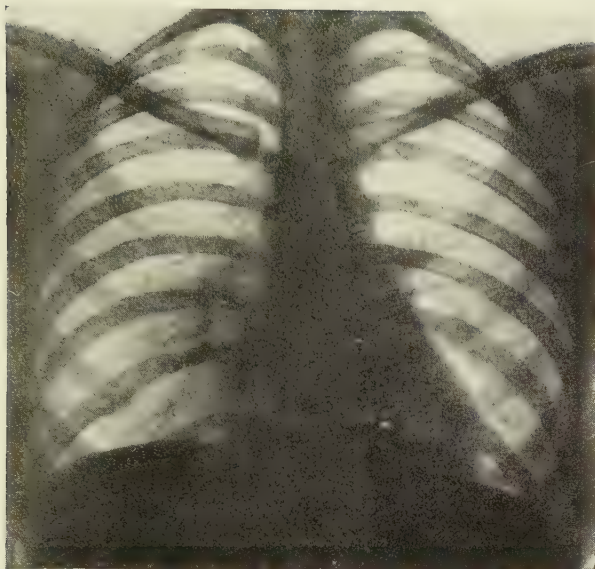


FIG. 7. — OBS. II (27 novembre 1933).

Nettoyage manifeste du hile droit. Ombres broncho-vasculaires normales.

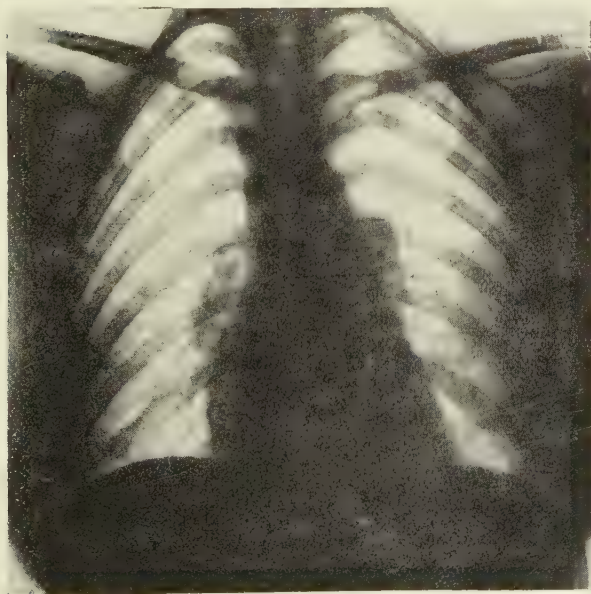


FIG. 9. — OBS. IV (20 décembre 1932).

Ombre dense quadrangulaire surmontant à gauche l'ombre cardiaque. Légère ombre latéro-trachéale droite. Hile droit et parenchymes normaux.

La phlébite est double; pouls à 120; température 37°5; Aldrich : 26 min. à gauche. Après quelques légères oscillations la température se stabilise définitivement. Le pouls baisse. Mais la malade, très indocile, supporte difficilement cette immobilisation forcée, et qui doit se prolonger encore assez longtemps. Elle conserve mal le repos absolu et s'agite : les petites embolies se répètent encore 7 ou 8 fois, dont 3 dans la même journée, chacune déterminant point de côté, dyspnée légère passagère, puis expectoration hémoptoïque.

L'examen de ses crachats a montré : la présence de pneumocoques, l'absence de B. K.

Enfin, malgré des prescriptions contraires, la malade quitte ses gouttières, se lève précocement et décide de quitter l'hôpital le 31 août pour regagner son domicile familial.

Fin décembre 1932 : la malade, retournée dans son pays, nous écrit qu'elle est en bonne santé.

Obs. IV. — Mlle L... Blandine, âgée de 26 ans, cuisinière, entre dans le service le 19 décembre 1932, envoyée par son médecin avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

Les antécédents de la malade, tant personnels que héréditaires et collatéraux, ne fournissent aucun renseignement intéressant. Originaire de St-Connec, près de Loudéac (Côtes-du-Nord), elle y a vécu jusqu'à l'âge de 18 ans. Aucun incident pathologique à noter, sauf, étant toute jeune enfant, une bronchite un peu sérieuse, mais ni rougeole, ni coqueluche. Régulée tardivement, à 16 ans, ses règles furent toujours régulières, assez abondantes, d'une durée de 6 à 8 jours, avec une légère avance. De 18 à 24 ans, elle s'est placée dans un petit village près de Pontivy. Dans son entourage, il n'y avait pas de malades. Sa santé y est demeurée excellente. Enfin elle est venue à Paris il y a 1 an 1/2 environ, comme cuisinière. Depuis ce moment, elle n'a fait aucune maladie sérieuse. A plusieurs reprises pourtant, elle a souffert d'angines banales, cédant rapidement à la thérapeutique ordinaire, des bronchites légères, des coryzas, pendant lesquels elle toussait et crachait très peu et qui duraient environ une huitaine de jours. Dans la famille où elle était placée, le maître qui était âgé d'une soixantaine d'années, toussait légèrement, mais il était grand fumeur, et n'aurait jamais été sérieusement malade. La maîtresse était en bonne santé, de même que son fils, âgé de 18 ans. Le père de la malade était éthylique. Il est mort des suites d'une congestion pulmonaire alors que notre

malade avait 9 ans. Il ne toussait pas de façon habituelle. Sa mère avait une santé excellente. Elle est décédée subitement (la malade, alors âgée de 12 ans, l'a trouvée morte en rentrant le soir de l'école). Il y a eu 13 enfants, dont 4 sont morts au-dessous de 1 an. Les 9 autres sont vivants, six sont restés en Bretagne, une sœur est placée comme elle, à Paris; un frère est employé de chemin de fer et habite la banlieue. Tous sont très bien portants, de même que les personnes amies que la malade fréquentait habituellement.

Le début de l'affection actuelle semble remonter à environ un mois. A ce moment-là, survint une angine rouge banale, dont la malade était coutumière depuis l'année précédente. Pendant quelque temps encore elle aurait présenté une certaine asthénie qu'elle n'avait jamais ressentie. Dans la quinzaine suivante il lui semblait être revenue à son bon état antérieur, quand, une huitaine de jours avant son entrée dans le service, elle se sentit à nouveau fatiguée. A ce moment sont apparues des douleurs et une éruption.

Les douleurs siégeaient dans les membres, surtout les membres inférieurs. Elles n'étaient pas franchement articulaires, coudes et genoux n'étaient pas intéressés et il n'y avait pas d'impotence fonctionnelle. Douleurs tenaces, occupant plutôt les masses musculaires des jambes et des avant-bras. Exagérées par les mouvements, par la station debout, calmées partiellement par le decubitus.

L'éruption est apparue sensiblement à la même date que ces douleurs. Les éléments en sont encore visibles sans grande modification, à son entrée à l'hôpital.

A l'examen d'entrée, le 19 décembre 1932, nous sommes en présence d'une jeune femme, normalement constituée. Son habitus est celui d'une personne en bonne santé habituelle. L'état général est bon, sauf une fièvre de 39°.

L'attention est aussitôt attirée par l'ÉRYTHÈME. Celui-ci siège à la partie haute des avant-bras, au voisinage des coudes, et surtout à la face antérieure des jambes où elle descend jusqu'à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur. Elle s'y étend un peu latéralement, mais manque totalement en arrière. Donc, il s'agit d'une éruption strictement localisée dans les *faces d'extension*.

Elle est faite de nombreux éléments papuleux d'un rouge violacé, plus ou moins foncé, arrondis ou ovalaires, nettement séparés les uns des autres, mais quelques-uns confluent. Leur diamètre varie de 5 à 20 millimètres. Sous le doigt qui palpe, les éléments sont durs et fixes, incrustés dans la peau,

et le tissu cellulaire qui sont infiltrés. La palpation en est assez douloureuse. Sur les territoires atteints, il existe un prurit assez gênant, déterminant des légères lésions de grattage.

On se trouve donc en présence d'un *érythème noueux* le plus typique.

Les douleurs des membres persistent mais il n'existe aucune tuméfaction, aucune rougeur diffuse et pas de douleur nette au niveau des articulations. Pas d'impotence fonctionnelle.

L'examen général va rester pratiquement négatif.

Les Poumons sont normaux : vibrations, sonorité et respiration physiologiques dans toute leur étendue. En particulier on ne trouve rien dans la région paravertébrale.

Au cœur il existe un très léger souffle systolique de la pointe, mais qui est inconstant, disparaissant quand on fait asseoir la malade, et ne se propage pas. Il paraît être **extra-cardiaque**. Les bruits, à l'examen sont un peu éréthiques, mais la malade n'accuse pas de trouble fonctionnel d'ordre cardiaque. La tension artérielle est de 11,5-7 au Vaquez.

Les fonctions digestives sont normales. L'appétit, cependant est un peu diminué. Foie et rate de dimensions normales. Système nerveux : normal.

Evolution. Le 20 décembre, lendemain de son entrée, on pratique une *radiographie thoracique* de face, qui montre du côté gauche, au niveau de la région juxta-hilaire, à gauche de l'oreillette qui la recouvre en partie, une ombre dense quadrangulaire, nettement délimitée. Du côté droit : il existe également dans la région hilare, une ombre moins dense et plus allongée verticalement, mais nettement séparée par un sillon clair de l'ombre cardiaque. On observe également une ombre latéro-trachéale droite, parallèle à la colonne vertébrale. Parenchyme normal (fig. 9).

Le matin on fait un prélèvement de sang sur la malade à jeun :

1° la réaction de Vernes à la résorcine donne un chiffre de flocculation très haut : 82 (au péréthynol : 0).

2° La sédimentation des hématies est également très élevée : 116 millimètres après 1 heure.

3° Enfin l'hémoculture sur milieu de Lœwenstein se montrera positive. On lira plus loin les caractéristiques du bacille acido-alcool-résistant qu'on a isolé.

22 décembre : La température reste aux abords de 38°5. Une nouvelle efflorescence d'éléments noueux est apparue

à côté des anciens éléments. On refait des clichés thoraciques, de face et de profil, qui montrent la même image hilaire.

Le 23 décembre : on pratique une cuti-réaction et une intradermo-réaction avec une solution extemporanée à 1/1.000 de tuberculine de l'institut Pasteur. Toutes deux sont négatives après 24 heures et 48 heures et le restent les jours suivants (éliminant la possibilité d'une réaction retardée).

26 décembre : de nouvelles radiographies thoraciques montrent : *de face* un aspect identique à celui du 20 décembre ; *en tranverse* : une opacification de l'espace clair rétrocardiaque dans sa moitié supérieure.

27 décembre : une intradermo au 1/1.000^e faite au bras droit, donne, après 24 heures, une très petite papule d'environ 3 m/m., peu sensible au palper et qui a disparu après 48 heures.

Du 24 au 27 décembre, la courbe thermique s'abaisse progressivement de 38°5 à 37°5. Il n'y a pas eu de nouvelle poussée éruptive. Les éléments anciens prennent peu à peu une teinte cuivrée.

Le 28 décembre : une intradermo, pratiquée au bras gauche avec une tuberculine diluée à 1/10^e, détermine, après 24 heures une papule nette, de 3 m/m de diamètre qui se maintient identique après 48 heures.

A ce moment : Réaction de Vernes résorcine : 85 (péréthynol : 0). Réaction des anticorps : négative (à l'antigène méthylique).

L'éruption s'efface progressivement, en passant par les teintes habituelles.

La fièvre est tombée (température entre 37° et 37°5). Une crise urinaire s'est produite, la courbe des urines a croisé celle de la température, la diurèse qui pendant la période fébrile du début, oscillait entre 500 et 1.000 cc., est passée de 1.500 à 2.000.

A partir du 6 janvier 1933, la malade reçoit chaque jour XXX gouttes de Stérogyl. Son état général est satisfaisant. Elle est cliniquement guérie.

6 janvier : Vernes-résorcine : 23; sédimentation des hématies : 25 m/m. Réaction des anticorps : négative.

9 janvier : épreuves de Mantoux (bras gauche) à 1/10^e et 1/100^e. Après 24 heures, une papule rouge qui a diminué dès le lendemain et disparu en quelques jours.

11 janvier : réaction très légère avec une nouvelle intradermo au 1/100^e.

12 janvier 1933 : une nouvelle radiographie montre une aggravation des lésions. 1° L'ombre latéro-trachéale droite, presque aussi large que celle de la colonne dorsale, franchement homogène et nettement délimitée par une ligne sensiblement verticale d'avec le parenchyme voisin.

2° L'ombre hilaire gauche, toujours homogène, moins quadrangulaire que précédemment, d'où paraissent s'échapper de discrètes effilochures.

3° Aspect invarié de l'ombre hilaire droite (fig. 10).

14 janvier : l'intradermoréaction au 1/100°, avec 1 et 2 dixièmes de centimètre cube, donne une réaction légère, analogue aux précédentes.

17 janvier : intradermo au 1/100°, avec 2/10° de cc. reste négative.

26 janvier : intradermo au 1/100°, négative; au 2/10° de cc. donne après 24 heures une petite macule, disparue en 48 heures. Sédimentation 10 m/m. Vernes-résorcine : 28. Radiographie : même aspect.

30 janvier : clocher thermique vespéral à 40°, dû sans doute à une poussée grippale : la malade se plaint de fatigue, de céphalée. L'œil est porcelainé : luisant et humide.

2 février : tout est revenu à l'état normal.

Le 3 février : 2 épreuves de Mantoux au 1/100° : à l'épaule droite, négative après 24 heures; à la partie antéro-externe de la jambe droite également négative après 24 heures.

2 Mantoux au 1/10° : à l'épaule gauche : après 24 heures, tache érythémateuse de 15 m/m, légèrement palpable ; à la partie antéro-externe de la jambe gauche : élément d'aspect nouveau de 25 m/m. de diamètre après 24 heures.

Une radiographie en position transversale du thorax donne des précisions remarquables. Alors que l'espace rétrocardiaque est absolument clair dans son tiers inférieur, la partie moyenne est occupée, comme chez un enfant, par des ombres très accentuées, à contours polycycliques, du volume de plusieurs marrons d'Inde.

A partir de cette date, l'état de la malade se maintient satisfaisant. Elle ne se plaint d'aucun trouble.

La température reste cependant légèrement subfébrile, oscillant entre 37° et 37°5 ou 37°6. Le poids, qui était de 47 kg. 900 à son entrée remonte progressivement, il sera à 53 kg. 800 le jour de son départ (4 mars 1933).

Avant la maladie : 52 kg. (mais balance différente, vêtements...).

Durant toute cette évolution, on a pratiqué différentes

épreuves biologiques. Réaction de Vernes à la résorcine, réaction des anticorps, sédimentation des hématies.

Leurs résultats sont condensés dans le tableau suivant :

20 décembre 1932 : Vernes-résorcine = 82 ; sédimentation = 116 m/m.

28 décembre : Vernes-résorcine = 85 ; Anticorps = 0.

6 janvier 1933 : Vernes-résorcine = 23 ; sédimentation = 25 m/m. ; anticorps = 0.

25 janvier : Vernes-résorcine = 28 (avec liquide opalescent) ; sédimentation = 10 m/m.

7 février : Vernes (liquide opalescent) = 37 ; sédimentation = 10 m/m.

13 février : Vernes = 9.

21 février : anticorps = 0 (Calmette-Massol).

3 mars : Vernes = 15 ; sédimentation = 2 m/m.

25 avril : Vernes = 10.

6 juillet : Vernes ; sédimentation = 2 m/m (10 m/m en 24 heures).

La malade quitte le service le 4 mars 1933, avec un état général satisfaisant. Jusqu'au 9 avril, elle va rester dans sa famille, chez son père, en Seine-et-Marne (Mitry-Mory) où elle peut se reposer, en plein air.

Le 28 mars 1933 elle vient se faire examiner : son état général est excellent. Son poids a notablement augmenté : 7 mars : 55 kg. 500; 15 mars : 56 kg. 050; 22 mars : 55 kg. 100. contre 53 kg. 800 à son départ de l'hôpital. Température normale. Aucun signe fonctionnel. Examen thoracique : normal. Cuti-réaction : négative. Intradermo à 1/10°, à 1/50°.

Radiographie pulmonaire : aspect identique à la précédente.

Le 8 avril 1933 : légère dyspnée d'effort avec point douloureux léger dans la région cardio-apexienne. La malade se plaint d'une inappétence marquée, non élective. Pas de fatigue spéciale. L'examen physique ne montre rien d'anormal (notamment au niveau du cœur, des poumons, de la rate...).

Le 25 avril 1933 : l'état de la malade est toujours très satisfaisant. Une série d'intradermoréactions a donné les résultats suivants après 48 heures :

1/100° = 5×10 m/m. érythème seulement.

1/ 50° = 20×30 m/m. érythème seulement.

1/ 10° = infiltration de 15 m/m×15 m/m.

Radiographie : même constatation.

A partir de ce moment, la malade va séjourner en sanatorium (à Angicourt, Oise) (Docteur Buc). A son entrée, un

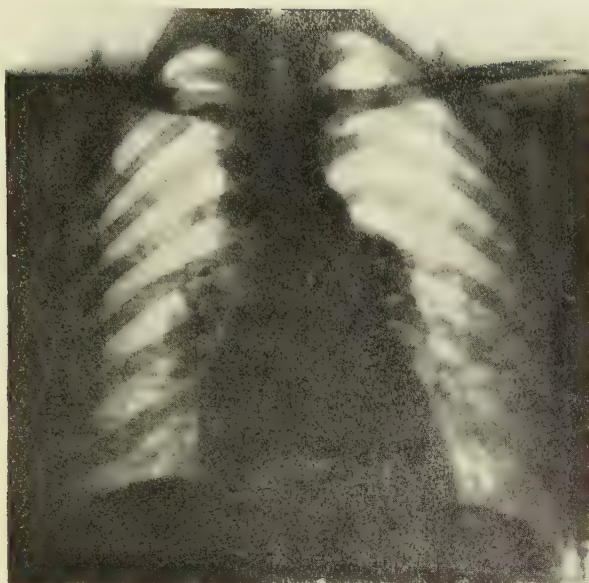


FIG. 10. — Obs. IV (12 janvier 1933).

Accentuation très nette des lésions de la fig. 9. —
1) Ombre hilaire gauche homogène; — 2) ombre latéro-
trachéale droite large parallèle à la colonne vertébrale.
Hile droit et parenchyme modifiés.

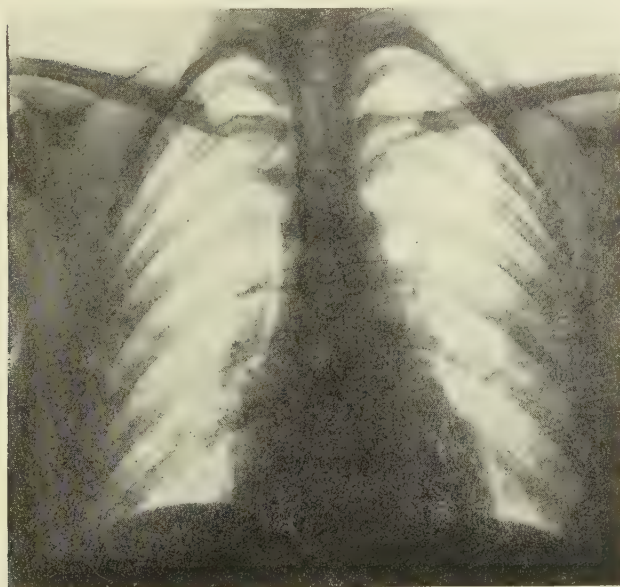


FIG. 12. — Obs. IV (18 septembre 1933).

Nettoyage radiologique. Disparition complète des om-
bres hilaire gauche et latéro-trachéale droite.

cliché thoracique a été pris qui montre toujours le même empâtement du hile droit, et une accentuation des ombres hilaires gauches. Trois bacilloscopies des crachats sont restées négatives. Une inoculation au cobaye a été pratiquée (avec un crachat isolé)...

Le 6 juillet 1933 : la malade est revue à Beaujon. Etat général très bon. Température normale. Poids 54 kg. 500 (le 28 juin).

Pas de dyspnée, ni toux, ni expectoration, mais un léger point de côté intermittent, siégeant dans le côté droit, sur la ligne axillaire, surtout perçu dans le décubitus droit. Cependant l'examen, aujourd'hui encore ne montrera rien d'anormal.

Au contraire, la radiographie du jour montre une régression très nette des ombres hilaires, des deux côtés.

Vernes = 7.

Sédimentation = 2 m/m (10 m/m en 24 heures).

Intradermo-réactions :

Au 1/1.000° :

Au 1/100° : négatives après 24 et 48 h.

Au 1/10° :

Aucune réaction sensible (la lecture en a été faite au sanatorium, Docteur Fay, remplaçant du Docteur Buc). Par ailleurs, toutes les épreuves pratiquées à Angicourt (examens de crachats, 3 inoculations aux cobayes) sont restées négatives (Docteur Buc).

La malade refait un court séjour dans le service à partir du 18 *septembre* 1933, en vue surtout de préciser quelques points d'ordre biologique. Etat général satisfaisant, malgré un amaigrissement d'environ 2 kg., attribué par l'intéressée à l'inappétence marquée qu'elle ressentait durant son séjour sanatorial. Ni toux, ni expectoration, ni autres malaises. Température du matin à 36°9, oscillations de quelques dixièmes de degré avec le soir. L'examen général reste complètement négatif : l'exploration des poumons, de la rate, des territoires ganglionnaires superficiels ne décèle rien de suspect.

18 *septembre* 1933 : le cliché thoracique montre *un nettoyage radiologique total*. Plus trace d'ombre latéro-trachéale droite : hile avec leurs ombres bronchiques et vasculaires normales. Bref, il s'agit du thorax banal d'un adulte bien portant (fig. 12).

Vernes-résorcine = 6 (en diminution constante) ; sédimentation = 12 m/m en 60 minutes ; 59 m/m en 24 heures.

Enfin, une série de tests cutanés ont été pratiqués pour préciser dans la mesure du possible l'état de sensibilité très faible à la tuberculine montrée par cette malade.

Pour cela on a procédé à :

TABLEAU DES REACTIONS TUBERCULINIQUES

(Technique : Intradermo - Réaction de Ch. Mantoux - Tuberculine Inst. Pasteur)

(Les cuti réactions de Pirquet sont restées toujours négatives)

DATE	TITRE	APRÈS 24 H.	APRÈS 48 H.
20 déc. 1932.	1/1000°	0	0
23 décembre..	—	0	0
27 décembre..	1/100°	Très légère papule.	0
28 décembre..	1/10°	Papule de 3 m/m.	Papule de 3 m/m.
9 janv. 1933.	1/100°	Papule rouge.	Diminution.
	1/10°	Papule rouge.	Id.
11 janvier....	1/100°	Macule.	0
14 janvier....	1/100°	Id.	0
17 janvier....	1/100°	0	0
26 janvier....	1/100°	0	0
	1/10°	Papule	0
30 janvier....	1/10°	Nouure érythémateuse.	0
3 février....	1/10°	0	0
	—	0	Léger érythème.
	1/10° Omoplate G.	Zone éryth. de 15 m/m.	Nouure jaune vert.
6 février....	— Jambe G.	Nouure de 20 m/m.	0
	1/100°	Eryth. de quelq. m/m.	Petit nodule au pal-
10 février....	1/10° (Av.-bras D.)	Pap. éryth. de 10 m/m.	per. Sans érythème.
	1/100°	0	0
10 février....	1/10°	Induration (pet. lent.).	0

DATES	TITRE	APRÈS 24 H.	APRÈS 48 H.
15 février....	1/10°	Nouure érythémateuse.	Persistant plus de 3 jours (disparition après 8 jours).
18 février....	1/100° (B. G.) 1/50°	Erythème léger. Nodule érythémateux.	Persiste. Persiste.
23 février....	1/100° (Av.-bras G.) 1/50° (Av.-bras G.)	Erythème léger. Nodule érythém. léger.	Persiste. Persiste.
3 mars.....	1/50° (B. G.) 1/10° (B. D.)	Eryth. légèrem. induré. Papule.	0 Persiste.
28 mars.....	1/50° 1/10°		Le 1 ^{er} avril: Trace érythémateuse. Réactions disparues.
25 avril.....	1/100° 1/50° 1/10°		Eryth. 5×10 m/m. 20×30 m/m. Infiltration 15×15 m/m.
6 juillet....	1/1000° 1/100° 1/10°	0 0	0 0 0

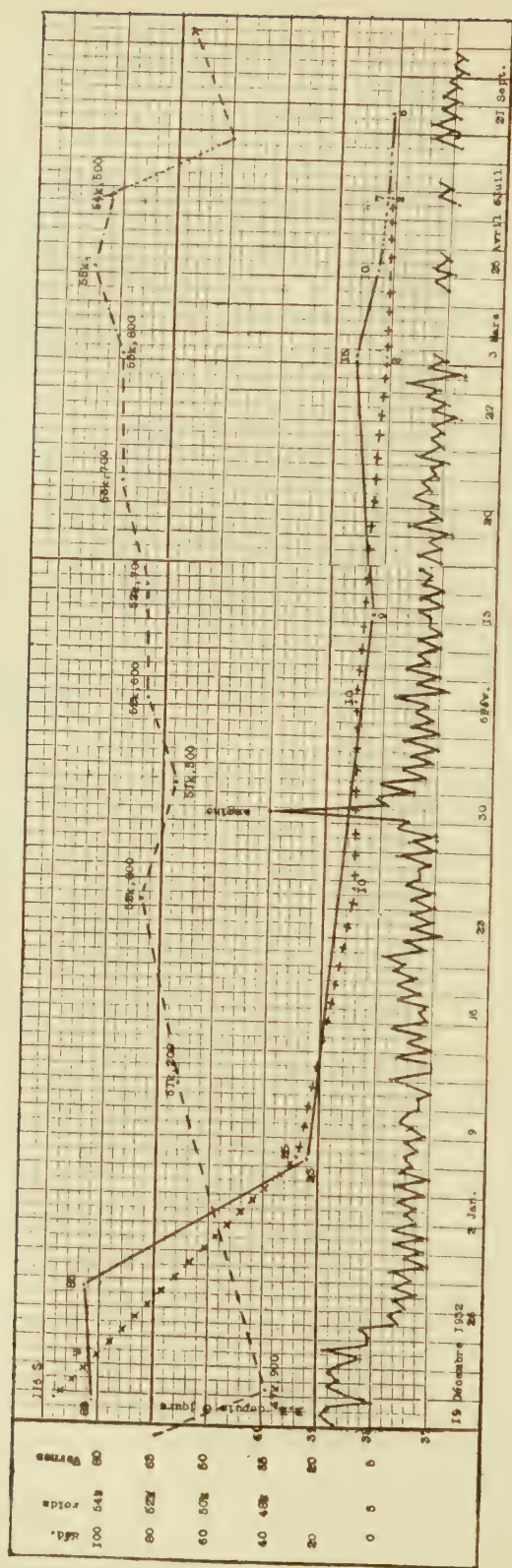


Fig. 11. — OBS. IV (déc. 1932-sept. 1933).

Fin de la phase fébrile de l'érythème noueux. Crochet thermique (30 janvier 1933) dû à une angine érythémateuse. A remarquer la concordance de la courbe du Verne-
résorcine et de la sédimentation globulaire.

1° des intradermo-réactions, à doses croissantes de tuberculine ordinaire de l'Institut Pasteur, semblables aux précédentes, d'une part, de tuberculine italienne de l'Institut sérothérapique de Milan d'autre part. Ces deux tuberculines ont été trouvées d'une activité analogue.

2° des tests cutanés non spécifiques, peptone sous forme de bouillon de Truche. La malade y est restée à peu près insensible.

3° l'irradiation locale aux rayons U. V., qui a diminué, sinon aboli les réactions tuberculiniques.

4° Une cuti au vaccin antivariolique ordinaire, qui a donné une réaction très nette, (et même assez violente).

5° un test d'Aldride Mc Clure (concomitamment avec une réaction de Mantoux), celui-ci a été trouvé normal (résorption de la boule d'œdème provoquée avec 1/10° de cc. de la solution saline à 8 1/2 p. 1.000, en 55 minutes).

Les résultats de ces épreuves sont résumées dans le tableau ci-contre.

SUBST. EMPLOYÉE	DOSES	RÉGION	LECTURE		
			APRÈS 24 H.	APRÈS 48 H.	APRÈS 72 H.
<i>Tuberculine</i> <i>I. Pasteur.</i> Mantoux	Cuti. 1 0/00 = 0,1 mgr.	Av.-B. D.	0	0	0
	1 0/0 = 1 mgr.	B. D.	0	Léger éryth. 4 m/m.	En régression.
		Av.-B. D.	0	Eryth. 10×10 m/m, sans infiltration.	En régression.
	1 p. 10 = 10 mgr.	Deltoïde D.	Eryth. 10×10 m/m, infiltration début. Prurit et douleurs légères.	Eryth. 12×12 m/m, infiltration nettement palpable + S. F. lég.	Régression légère. Prurit = 0.
					Régression très prononcée.
<i>Tuberculine</i> ita- lienne. Mantoux	Cuti. 1 0/00 = 0,1 mgr.	Av.-B. G.	0	0	0
	0 01/ = 1 mgr.	B. G.	0	0	0
		Av.-B. G.	Eryth. 10×10 m/m, infiltration début.	Erythème 5×5 m/m, infiltration = 0. Régression.	En régression.
	1 p. 10 = 10 mgr.	Deltoïde G.	Eryth. 10×10 m/m, infiltration légère. Prurit.	Erythème 5×5 m/m, infiltration nettement palpable mais en régression.	En régression. Prurit = 0.
					Presque disparue.

Tuberculine Pas- teur après U. V.	1 mgr. 10 mgr.	Av.-B. G. Av.-B. D.	0 Erythème très léger.	0 Eryth. 10×10 m/m. sans infiltration.	0 0	0 0
Bouillon Truche.	Cuti. 1 p. 10. Brut.	B. D. Av.-B. D. Cuisse D.	0 Erythème 3×3 m/m. Erythème 8×8 m/m.	0 0 Régression.	0 0	0
Vaccin antivario- lique ordinaire.	Cuti.	Delhoïde G.	0	Léger érythème, prurit.	Eryth. 10×10 m/m. infiltration nettement palpable. Prurit + douleur lég.	Après 6 jours. Eryth. 20×20 m/m. infiltration très ac- cusée. Prurit + + douleur.
Test d'Aldrich. Mc Clure (Solut. saline à 8 1/2 p. 1000; 1/10° de cc. in- tradermique).		Cuisse G.		Résorption en 55 minutes.		

L'état de la malade va en s'améliorant : l'appétit est revenu (Pancrinol, gouttes amères, Stérogyl). Le poids a augmenté de 700 gr. en 15 jours; la température s'est définitivement stabilisée à 37°. Sortie le 11 octobre, et retour à Angicourt avant de reprendre des occupations peu fatigantes, vers le 10 novembre 1933.

La malade revient se faire examiner périodiquement.

Le 20 janvier 1934, elle se plaint d'un manque total d'appétit. Elle a maigri de 2 kg., depuis son dernier séjour dans le service. Mais l'examen physique, comme le cliché radiographique ne révèlent rien d'anormal. La réaction des anticorps est encore négative.

CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES DU BACILLE ISOLÉ PAR HÉMOCULTURE

Sur un des huit tubes de notre milieu à l'œuf-lait-asparagine-vert de malachite (1)ensemencés le 21 décembre 1932, on observe le 18 janvier 1933 (c'est-à-dire après 4 semaines de séjour à l'étuve à 38°) une colonie visible macroscopiquement d'un diamètre d'un millimètre environ. Elle est peu pigmentée, sèche. A la loupe, elle paraît sillonnée par de nombreuses rugosités comme les colonies de bacilles tuberculeux du type mammifère.

Les bacilles qui la constituent sont nettement *acido-alcool-résistants* et d'une morphologie très variée ; ils sont ou très courts (0,8-1 μ) et d'aspect uniforme, ou plus longs (3-4 μ) et très granuleux. La caractéristique de cette souche est le grand nombre de granulations acido-résistantes isolées que l'on peut observer sur les préparations.

Dans certains endroits on peut même apercevoir sur un fond indifférencié de substance cyanophile des amas de simples granulations de taille très différente et disposées sans aucun ordre : les plus grosses sont intensément colorées par le Ziehl et d'une teinte grenade ; les moyennes nettement rouges ; les plus fines, parfois à la limite de la visibilité et que seulement un examen attentif permet d'apercevoir, sont très faiblement teintées en rose.

(1) Le milieu que nous employons et dont la méthode de préparation a été donnée dans les Annales de l'Institut Pasteur, t. XLIX, nov. 1932, p. 614, a été légèrement modifié dans le sens qu'actuellement nous ajoutons la moitié dose de solution aqueuse de vert de malachite stérile à 2 % (c'est-à-dire 15 cc. au lieu de 30 cc.) fixe restant la proportion des autres composants du milieu.

La coloration par la méthode de Gram met en évidence un certain nombre de *granulations gramophiles* la plupart situées aux extrémités des corps bacillaire ou libres.

Les cultures de repiquage sur notre milieu à l'œuf et âgées de trois semaines, ainsi que celles sur pomme de terre glycélinée (laissées à l'étuve à 38°) se présentent aussi sèches, rugueuses et légèrement pigmentées en jaune. Les préparations microscopiques des cultures âgées montrent des germes toujours très courts et granuleux : le nombre des granulations de dimensions variables est très grand, seulement on ne voit plus de substance cyanophile.

Les ensemencements sur milieu à l'œuf, sur pomme de terre simple et glycélinée et sur milieux sans glycérine, restent stériles même après un mois de séjour à 32° degrés ou à la température du laboratoire.

Le 2 février 1933, nous obtenons une quantité de germes suffisante pour procéder à l'indentification de la souche.

Six cobayes sont inoculés par voie péritonéale avec 0 gr. 000.01 de bacilles. Deux animaux meurent après 55 jours avec toutes les lésions classiques de la tuberculose type Villemain. L'un des cobayes présentait, comme deux autres encore vivants, un abcès caséux de la paroi abdominale au niveau de la piqûre d'inoculation. Dans les lésions d'épiploïte caséuse, comme dans les tubercules du foie ou de la rate, nous avons trouvé des amas de bacilles acido-alcoolo-résistants présentant toujours les mêmes particularités que nous avons décrites plus haut.

Six cobayes infectés avec la même dose par voie sous-cutanée présentent à la même date chancre d'inoculation et grosse adénopathie inguinale bi-latérale (ganglions du volume d'un poids chiche). Les frottis faits avec le raclage du chancre d'inoculation nous ont montré après coloration par le Ziehl de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants.

Six cobayes inoculés à la même date par voie sous-cutanée avec 0 gr. 000.001 de cette souche, présentent après 8 semaines des ganglions inguinaux du volume d'un petit pois. Aucun de ces animaux n'a présenté de chancre d'inoculation. Tous les cobayes éprouvés, après 5 semaines à la tuberculine ont montré des réactions fortement positives jusqu'à la formation d'escarre.

Trois lapins ont reçu par voie intraveineuse 0 gr. 000.001 et trois autres 0 gr. 000.01 de bacilles : après 8 semaines, ils sont en parfaite santé et ont augmenté de poids.

Toutes les poules inoculées dans la veine avec 0 gr. 0001 et

0 gr. 000.01 sont jusqu'à présent bien vivantes et en très bon état.

Voici le détail de ces inoculations :

Cobayes inoculés par voie péritonéale : deux cobayes meurent respectivement le 57^e et 59^e jour. A l'autopsie : abcès caséeux de la paroi abdominale au point d'inoculation ; ganglions trachéo-bronchiques caséeux ; le péritoine et l'intestin sont parsemés de tubercules : exsudat abondant dans la cavité abdominale. Hypertrophie du foie et de la rate (10 fois la normale) avec zones assez importantes de nécrose caséuse. Rares tubercules aux poumons.

Les deux autres animaux sont sacrifiés à l'échéance du deuxième mois. Eux aussi montrent, sauf l'abcès au point d'inoculation, les mêmes lésions parenchymateuses précédemment décrites. Les nombreux frottis des différents organes ont toujours décelé la présence de nombreux bacilles acido-alcool-résistants.

Tous les autres animaux ont été sacrifiés à la même date, le 5 avril 1933, c'est-à-dire deux mois après l'infection expérimentale.

Cobayes inoculés par voie sous-cutanée :

a) Avec 1/1000 de mgr. :

A l'autopsie les ganglions de l'aîne ont le volume d'un gros pois et sont caséifiés au centre : les poumons présentent des nombreuses granulations grises de la dimension d'une tête d'épingle. Rate trois fois la normale, ganglions abdominaux et trachéo-bronchiques fortement hypertrophiés. Dans les frottis des lésions pulmonaires de la rate et dans le caséum des ganglions inguinaux présence de rares bacilles acido-alcool-résistants.

b) Avec 1/100 de mgr. :

Après 4 semaines chancre d'inoculation, le pus fourmille de bacilles acido-résistants et apparaissent les signes classiques de la tuberculose type Villemin.

Les lapins injectés par voie intraveineuse :

a) Avec 1/100 de mgr. (lapins C-44 et C-45) ont augmentés respectivement en poids l'un de 600 et l'autre de 850 gr.

A l'autopsie on ne voit aucune lésion macroscopique. La rate est de volume normal et ses frottis ne montrent pas des bacilles acido-alcool-résistants.

On prélève des morceaux de poumons, foie et rate pour examen histologique.

b) Avec 1/1000 de mgr. (lapins C-46 et C-47) ont pris aussi du poids (grs : 780 et 940). A l'autopsie ils n'ont présenté aussi aucune lésion macroscopique.

Les quatre poules inoculées par voie intraveineuse avec 1/10 et 1/100 de mgr. n'ont montré à l'autopsie aucune lésion : le foie et la rate étaient de volume normal ; pas de bacilles dans les frottis des organes.

On peut donc conclure que les bacilles acido-alcool-résistants isolés de notre malade ne sont pas des bacilles paratuberculeux, mais doivent être classés parmi les bacilles de Koch du type humain à virulence moyenne.

Commentaires

Ces quatre observations illustrent typiquement selon nous la notion de la primo-infection tuberculeuse de l'adulte jeune.

Le tableau clinique réalisé, *typho-bacillose* avec *érythème noueux*, est celui même qui est si souvent observé par les pédiatres, tel qu'il a été décrit dans la seconde enfance par L. Bernard et Paraf [42] en 1929 et chez l'adulte par les auteurs scandinaves. Nos 4 malades, dont 3 de sexe féminin — ce qui cadre avec la règle généralement admise sur la prépondérance de l'érythème noueux dans ce sexe — (Gueissaz, etc...) — étaient âgés de 18 à 26 ans au début de la maladie.

Ils sont originaires de la province (Bretagne, Basses-Pyrénées, Hautes-Alpes) à une exception près, la malade de l'obs. II, qui est Parisienne.

Tous sont issus de familles saines et aucune tuberculose n'est retrouvable dans leur entourage immédiat.

La source et le moment de la contamination ont pu être déterminés avec précision chez le jeune homme, dont l'observation, particulièrement instructive, mé-

rite d'être résumée brièvement : Originaire de Mauléon (Basses-Pyrénées), il habitait Paris depuis 2 ans, lorsqu'en juillet et en août 1932, il dut coucher en dortoir à côté d'un jeune homme qui toussait et crachait sans arrêt, et de façon chronique. Trois mois plus tard, il tombait malade à son tour : un premier épisode fébrile d'une durée de huit jours environ, était suivi d'une période de rémission de trois semaines, durant laquelle la température restait cependant légèrement subfébrile ($37^{\circ}3$ à $37^{\circ}5$), puis d'une deuxième phase pyrétique, à oscillations ascendantes, puis stationnaires terminée par une défervescence en lysis. C'est la phase fébrile de l'érythème noueux.

Simultanément la cuti-réaction, abortive lors du premier épisode fébrile, devint très violente, phlycténulaire au moment de la poussée érythémateuse, et le cliché thoracique montra avec netteté le développement du complexe primaire. La courbe du poids et celle de la séro-floculation de Vernes à la résorcine, dont les différentes lectures ont été faites à l'Institut Prophylactique même, évoluent parallèlement à la température : le poids remonte dans la période intercalaire pour retomber brutalement au début de la phase d'érythème, tandis que le Vernes évolue d'une façon symétrique, les degrés photométriques étant de 77 à la première phase, 16 dans la phase latente, 52 au moment de l'érythème. La sédimentation globulaire est respectivement de 16, 20, 24 mm. en 60 min.

Les 3 autres malades sont entrées dans le service, porteuses de leur éruption noueuse (elles n'avaient donc pas subi de contagion dans la salle de l'hôpital, comme pourraient l'objecter les partisans de l'E. N. primitif). Chez elles, le premier stade fébrile n'a donc pu être observé. La première cuti pratiquée se montrait déjà très violente, sauf chez la dernière malade Mlle Lan...). Le cliché radiographique montre un complexe primaire très net chez les 4 malades, mais tan-

dis que dans les obs. I et IV on a pu suivre son installation, chez les deux autres malades (II et III) il était déjà constitué. Le nettoyage radiologique complet a été observé chez les malades des observations II et IV. après un délai respectif de 13 mois et 8 mois. Chez le premier malade, la régression de l'ombre radiologique était fort avancée lors du dernier examen. Les courbes du poids et de l'épreuve de Westergren offrent le même parallélisme chez la deuxième et surtout la quatrième malade (Vernes-résorcine de 82 pendant l'E. N. tombant à 23 au début de la convalescence, puis baissant progressivement jusqu'au degré 6. Les chiffres successifs de la sédimentation sont de 110 mm. — 25 — 10 — 2 — 2 mm. après 1 heure.

Quelques points particuliers méritent d'être soulignés dans ces observations.

Dans la première observation c'est avant tout la notion du contagé récent, remontant à 3 mois.

A titre plus accessoire, nous retiendrons l'apparition d'un érythème scarlatiniforme coïncidant avec celle de l'E. N. Cet érythème scarlatiniforme à piqueté purpurique semble nettement en relation avec la période d'établissement de l'allergie et peut-être avec la diffusion des toxines tuberculiniques spontanées.

Ce fait serait à rapprocher d'un cas analogue observé par Rist et Jacob [310] à la suite de l'administration de tuberculine à titre thérapeutique chez une jeune fille de 17 ans porteuse d'une adénite aiguë tuberculeuse sus-claviculaire.

2° *La malade de l'obs. II* est née à Paris. Entre l'âge de 2 à 7 ans, puis entre 11 et 13 ans, elle a séjourné à la campagne. C'est donc après 9 ans d'habitation continue dans la capitale qu'elle a fait son syndrome de primo-tuberculisation. A noter chez elle un syndrome pulmonaire d'allure traînante à l'âge de 9 ans, dont il a été impossible de préciser la nature. Le complexe radiologique est particulièrement net chez cette

malade, le cliché montrant un véritable « champignon » hilair droit. A noter également le nettoyage radiologique.

3° Chez la troisième malade, l'E. N. était immédiatement précédé d'une adénite aiguë sus-claviculaire, mono-ganglionnaire, mais à évolution symétrique, entourée d'un œdème inflammatoire très accentué, le tout disparaissant spontanément, sans caséification, et sans qu'on ait retrouvé de porte d'entrée du germe.

Des faits semblables ont été signalés par A. Wallgren [380] chez des enfants âgés de 2 à 14 ans et par J. Ligner (deux cas analogues). Nous en rapprochons une observation similaire de W. M. Penny [279] concernant une femme de 39 ans.

Ces réactions ganglionnaires externes ont la même pathogénie que les réactions hilaires. La grosse péri-adénite est assimilable à l'œdème péri-focal primitif, spléno-pneumonique du poumon. Le diagnostic de la nature de ces adénites aiguës est fait par la réaction tuberculinique très fortement positive, par l'évolution et par l'apparition d'un érythème noueux.

Ces cas présentent un intérêt doctrinal très grand, puisque tout se passe pour ainsi dire « sous la main » alors que d'habitude on ne peut que deviner l'état de la lésion d'après l'ombre radiologique. La porte d'entrée dans ces cas peut être buccale. Comme dans le cas de l'inoculation aérogène on note successivement au point de vue évolutif: le chancre d'inoculation et l'adénite régionale qui le suit de près. Puis le syndrome typho-bacillaire avec réaction focale spléno-pneumonique épituberculeuse et E. N. Ce syndrome accompagnant l'installation de l'allergie.

Plus schématique encore au point de vue didactique sont les primo-infections par *inoculation cutanée*, dont de nombreux exemples typiques ont été rapportés de différents côtés. L'inoculation se faisant soit à la faveur d'un traumatisme (morsure, chute sur un cra-

choir, circoncision par un rabbin bacillifère, etc.), soit sans cause déterminante retrouvable. Cette lésion spontanée se comporte comme la lésion expérimentale du cobaye (lésion classique type Villemin ou tuberculose atypique, ganglionnaire, type Calmette-Valtis).

4° *L'histoire de la quatrième malade* nous fournit 3 points intéressants à mettre en lumière :

C'est d'abord *l'hémoculture positive selon la méthode de Lœwenstein*.

Une deuxième particularité, paradoxale celle-là, est *la faible sensibilité à la tuberculine*, sinon l'insensibilité complète.

En effet, venant après une cuti initiale bâtarde, toute une série de réactions intra-dermiques de tuberculine à doses croissantes, de 0 mgr. 1 à 10 mgr. et même 20 mgr. (0,2 cc. de la solution à 1 p. 10) n'ont donné de réponse faiblement positive qu'à partir de 10 mgr. Fait doublement paradoxal en réalité, car d'une part, on connaît l'hypersensibilité à la tuberculine des sujets faisant une typho-bacillose avec E. N., hypersensibilité redoutée par un certain nombre d'auteurs, fâcheusement impressionnés par des accidents exceptionnels (Triboulet). Chez ces sujets, une simple cuti, ou un Mantoux à la dose légère de 0 mgr. 001, ou même 0 mgr. 0001 (Wallgren), donne d'habitude une réaction nettement positive quand elle n'est pas violente, au point de devenir phlycténulaire, comme chez nos 3 autres malades. Comment expliquer ce fait ? D'autre part, comment expliquer l'insensibilité tuberculinique accompagnant une bacillémie tuberculeuse duement constatée ?

Pour élucider le premier point, nous avons entrepris une série de recherches supplémentaires : la tuberculine que nous avons employée d'ordinaire était celle de l'institut Pasteur. La tuberculine de l'institut séro-thérapique de Milan s'est comportée de la même façon :

1° Il ne peut évidemment s'agir d'un état anergique pur et simple, tout le contexte prouve le contraire.

2° La peau de cette malade a réagi à des intradermo-réactions faites avec des bouillons peptonés (Truche), de même qu'au vaccin anti-variolique ordinaire (comme dans un précédent E. N. accompagné d'angine herpétique observé par notre Maître J. Troisier).

Il ne s'agit donc pas d'une anergie cutanée locale.

3° Faut-il incriminer un trouble de l'hydrophilie tissulaire locale sur lequel Frommel, Sierro et Bachmann [135] ont récemment attiré l'attention ? Non, car le test d'Aldridge-Mc Clure pratiqué en même temps que celui de Mantoux, a montré un temps de résorption physiologique (55 min.) (1).

Aucune de ces hypothèses ne peut donc être retenue. L'explication sera peut-être fournie par des travaux ultérieurs.

La concomitance d'une hémoculture positive s'explique par contre par la précocité même de la bacillémie. Löwenstein a pu observer de tels cas, et il écrit notamment [132] : « On découvre la bacillémie très tôt, à un stade où les symptômes cliniques manquent encore, et où, par exemple, l'examen des rayons X est encore négatif... La *cuti-réaction tuberculinique* peut être négative alors qu'il existe des *bacilles dans le sang*, parce que la *cuti-réaction* est une méthode indirecte, tandis que la culture des bacilles du sang est une méthode directe » (p. 164).

Enfin, un troisième point est à retenir chez cette malade, c'est la négativité de la réaction des anticorps, pratiquée à trois reprises à l'institut Pasteur, dont la dernière après la reprise du travail, en utilisant les 3 antigènes : antigène peptoné de Calmette, antigène

(1) J. Troisier, M. Bariéty et P. Nico : Résultats comparatifs de l'intradermoréaction tuberculinique et du test d'Aldrich chez des malades atteints d'affections chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 18 nov. 1933, n° 35, t. CXIV, p. 900-902

méthyllique de Boquet-Nègre, et celui de Besredka. La négativité de la réaction de fixation est, elle aussi, paradoxale, car c'est dans les syndromes accompagnant la primo-inoculation qu'elle a le plus de chances d'être positive.

L'évolution a été favorable dans les quatre cas. Trois de nos malades ont été revus, dont deux reviennent se faire examiner à intervalles réguliers. Une autre (III) nous a donné des renseignements écrits : sa santé est bonne jusqu'ici, le travail a été repris à la campagne, sans troubles consécutifs.

Chez les trois autres, l'évolution a été suivie :

1° *Par la clinique* : qui n'a pu déceler le moindre symptôme alarmant.

L'amélioration a été continue, aussi bien durant le séjour hospitalier que pendant la convalescence parachevée à la campagne. L'une d'elle (IV) a pu profiter d'un séjour d'environ 6 mois au Sanatorium d'Angicourt (Docteur Buc) (1), où les inoculations au cobaye et un examen bacilloscopique sont restés négatifs.

Notre premier malade a repris ses occupations aussitôt après sa sortie de l'hôpital, malgré nos avertissements. Revu périodiquement, son état reste excellent.

2° *La radiographie* faite en série, a montré, comme dit plus haut, une disparition progressive de la lésion hilare. Chez deux des malades (II et IV), on a assisté à un nettoyage radiologique intégral. L'une (II) avait montré sur un premier cliché (1^{er} nov. 1932) « une ombre ovalaire (3 cm. et 4 cm.), siégeant au niveau du hile droit, nettement séparée de l'ombre cardiaque presque homogène, à contours précis, mais se continuant néanmoins par des arborisations touffues et parallèles irradiant dans les deux lobes inférieurs » (fig. 4). Le 27 nov. 1933, donc 1 an plus tard, cette om-

(1) Nous tenons à rendre hommage ici à la grande obligeance de M. le Docteur Buc.

bre ovalaire opaque, véritable champignon hilaire, avait complètement disparu. A sa place, on voyait à nouveau l'aspect radiologique normal (travées broncho-vasculaires) (fig. 7).

Chez la malade IV, l'évolution radiologique est non moins typique. Le cliché du mois de janvier 1933 montrait chez elle d'une part une ombre hilaire gauche arrondie, assez dense et homogène, d'autre part une ombre ganglionnaire typique, latéro-trachéale droite bien limitée, large de 3-4 cm., et parallèle à l'ombre verticale, réalisant l'aspect qu'on rencontre fréquemment chez le nourrisson (fig. 10).

En septembre, c'est-à-dire après 8 mois, le hile avait repris son aspect normal (fig. 12).

Chez le premier malade, on a noté une amélioration constante et très avancée après un an, au point qu'il semble juste de s'attendre à une guérison radiologique complète sur le prochain cliché.

3° La séro-floculation de Vernes à la résorcine et l'épreuve de la sédimentation de Westergren ont eu une évolution parallèle vers la zone physiologique (cf. plus haut).

Donc l'évolution favorable qu'a prise la tuberculose initiale chez nos 4 malades est à souligner.

Elle justifie le terme de *Typho-bacillose « bénigne » avec Erythème Noueux* que nous proposons avec notre Maître, le Docteur Jean Troisier, M. le Docteur Bariéty et T. de Sanctis-Monaldi [368].

Mais quel sera l'avenir plus éloigné de nos sujets?

Il est permis de penser qu'ils ont de grandes chances de rester en bonne santé, ayant tous dépassé maintenant le cap dangereux : l'année consécutive à l'érythème noueux. Les localisations pulmonaires tuberculeuses se font en effet rares et d'autant plus que l'on s'éloigne de la première année suivant l'érythème.

Une remarque toutefois s'impose encore : existe-t-il une relation de cause à effet entre l'E. N. de deux de nos malades et l'état gravidique (l'une était en-

ceinte de 5 mois, l'autre accouchée depuis 3 mois. Une autre malade âgée de 21 ans que nous avons eu l'occasion d'observer dans un service de la Charité, était porteuse d'un érythème noueux typique, survenu deux mois après la mise au monde de son enfant.

S'agit-il de primo-infection authentique, au sens rigoureux du terme, ou l'E. N. est-il apparu à un moment de brusque augmentation de l'allergie à la suite d'une surinfection atteignant un sujet en état d'anergie gravidique ? La question est difficilement soluble, elle ne présente du reste qu'un intérêt purement théorique.

Dans la pratique, le syndrome observé chez nos jeunes adultes, et les sanctions qui en découlent, sont ceux de la tuberculose de primo-infection, telle qu'on a l'habitude de la rencontrer dans l'enfance.

P. S. — I. — Au moment de mettre sous presse, nous avons en observation, — toujours dans le service de notre Maître, le Docteur J. Troisier, à l'hôpital Beaujon, — deux malades également intéressantes, atteintes de syndromes de tuberculose récente, très probables, *Erythème noueux* chez l'une, *Pleurésie séro-fibrineuse* chez l'autre. Les deux maladies ont, de plus, à leur origine la même source infectante. Ces deux malades sont issues de familles saines, sans aucun antécédent personnel, ni héréditaire ou collatéral (celle qui est atteinte d'un E. N., âgée de 24 ans, est le 12^e enfant sur 13, dont 10 sont actuellement vivants et bien portants). Toutes deux sont à Paris depuis environ 5 ans 1/2; elles sont respectivement cuisinière et femme de chambre dans la même famille.

Vers la fin de l'été 1933, elles ont été en contact, à la campagne, avec la belle-fille de la maîtresse de maison, qui serait bacillaire.

Cet E. N. ne s'accompagne d'aucun signe physique pulmonaire. La sédimentation était élevée à son entrée (83 m/m en 1 h., température de 37°7). Huit jours plus tard elle est tombée à 63 m/m au cours même d'une angine banale (température 39°3; donc amélioration malgré un état fébrile de nature non spécifique). La radiographie montre une ébauche de complexe primaire, visible dans l'espace clair rétro-cardiaque. La cuti fut vésiculeuse chez les deux malades. Des

intradermoréactions, que nous avons pratiquées chez la malade érythémateuse, se sont montrées positives à des dilutions croissantes extemporanées, allant de 1/10.000° au 1/100.000.000° (c'est-à-dire 0 mgr. 000001 de tuberculine de l'Institut Pasteur. A cette dose infinitésimale nous avons encore obtenu une réaction nettement palpable, avec un érythème de 10×10 m/m. Cette *sensibilité tuberculinique exquise*, spécifique (réactions témoins = 0) mérite d'être soulignée dans cet E. N.

II. — Il nous a été donné d'autre part de voir une jeune fille âgée de 17 ans, convalescente d'un E. N. constaté par M. le Docteur H. Stévenin dans son service de l'hôpital Beaujon. *La source de contamination paraît être maternelle*. En effet sa mère, infirmière, est porteuse d'un pneumothorax thérapeutique depuis quelques années. Or, 3 à 4 mois avant l'apparition de l'E. N. chez sa fille, elle a présenté un épisode pulmonaire aigu, une poussée aiguë bacillaire. L'état général de la jeune fille est satisfaisant un mois après la fin de l'E. N. Elle va parfaire sa guérison à la campagne.

CONCLUSIONS

I. — A la notion classique de l'infection tuberculeuse dans le jeune âge, nous tenons à ajouter la possibilité et la fréquence, relative du reste, de l'infection tardive pendant l'adolescence et l'âge adulte.

Les adultes encore indemnes peuvent se contaminer dans les mêmes conditions et les mêmes délais que les jeunes enfants (de quelques mois à 1 ou 2 ans après la venue en milieu infecté). Chez eux, comme chez le nourrisson et le jeune enfant, il est possible souvent de remonter au contact bacillaire et de déterminer par conséquent la durée de la période ante-allergique.

II. — La lésion initiale de l'adulte peut revêtir le type du complexe primaire de Parrot, Kuss, Ghon, tel qu'il a été décrit chez l'enfant.

III. — Quant à l'allure clinique, elle est fort variable :

A côté des formes malignes de l'adulte, il existe une typho-bacillose « bénigne » avec érythème noueux, dont nous avons cherché à établir les liens étroits avec la tuberculose de primo-infection, par :

— La clinique : anamnèse, notion de contact récent.

— La radiologie : image hilaire du complexe primaire pneumo-ganglionnaire.

— Le test tuberculinique : hypersensibilité constatée dans l'immense majorité des cas. A titre exceptionnel néanmoins la réaction tuberculinique peut faire

défaut, alors même que la preuve directe est donnée par :

— Les examens bactériologiques, et plus spécialement par une hémoculture positive selon la méthode de Loewenstein.

Dans son ensemble l'érythème noueux constitue une modalité favorable de l'infection tuberculeuse, provoquant en général une immunisation assez solide de l'organisme. Cependant, les statistiques récentes dénotent un pronostic plus réservé chez l'adulte, fait que nous attribuons volontiers aux conditions économiques et sociales mêmes, inhérentes à cet âge.

De ces notions découle la nécessité de considérer ces sujets non comme des pré-tuberculeux, mais comme des infectés par le bacille de Koch, bénéficiant de la thérapeutique classique de la primo-infection (cures de repos, sanatorium...).

IV. — Cette forme assez courante est loin de représenter la majorité des primo-infections de l'adulte :

En dehors d'une *forme pleurétique*, assez fréquente, il existe une *forme avec conjonctivite phlycténulaire*, et de nombreuses *formes à symptomatologie moins nette*, volontiers qualifiées de bronchite, de grippe, etc... Enfin, comme chez l'enfant, la primo-infection peut être asymptomatique, purement latente, et constituer une *forme inapparente* de la maladie, révélée plus encore par la tuberculine que par la radiographie.

V. — *Le problème social*, basé jusqu'ici sur des recherches tuberculiniques insuffisantes, mérite d'être envisagé sous un angle différent. La tuberculine, jusque-là mise en œuvre dans les agglomérations urbaines, industrielles, dans les milieux indigents et malades, devra — pour compléter les recherches récentes — s'adresser aux populations rurales et aux classes aisées des cités.

Les mêmes recherches doivent être entreprises chez les militaires, le personnel hospitalier et les étudiants.

Il serait en effet du plus haut intérêt de connaître le comportement de nos étudiants de la vieille Europe, comparé à celui des grandes Universités du Nouveau-Monde (Yale, Harward...) où le nombre des cuti-réactions négatives est considérable à l'immatriculation.

La prophylaxie anti-tuberculeuse, appliquée au jeune âge, jointe à d'autres facteurs sociaux, en réduisant la morbidité et la mortalité infantiles, a repoussé vers un âge plus avancé l'infection bacillaire, et fait croître le nombre des primo-infections tardives qui deviendront encore de plus en plus fréquentes.

La prémunition de ces sujets non allergiques par le B. C. G. est la conséquence directe de ces acquisitions récentes (B. C. G. par voie sous-cutanée, ou surtout par voie buccale). Disons même que c'est chez les adolescents que la prémunition sera la plus utile, car, contrairement aux nourrissons, il est impossible de les mettre à l'abri de la contamination.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY

Vu :

LE PRÉSIDENT,
DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

La littérature intéressant les différents chapitres de ce travail est très vaste. Aussi nous nous trouvons obligé de faire un choix parmi les références françaises et internationales, pour alléger notre bibliographie. Compte tenu de ces restrictions, elle s'avérera déjà assez importante.

1. ACHARD (Ch.), BARIETY (M.) et CODOUNIS. — L'équilibre protéinique du sérum dans la tuberculose pulmonaire (*La Presse Méd.*, n° 93, 20 nov. 1929, p. 1509).
2. ALEXANDRE (H.). — Ueber Hilustuberkulose bei Erwachsenen (*Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, t. LXII, 1925, p. 318).
3. ALIBERT (A.). — La tuberculose pulmonaire de l'adolescent (*thèse Paris 1932*, Maloine édit.).
4. ALLEN (F.). — Tuberculous cutaneous reactions and tuberculosis (*Tubercle*, t. XIII, mars 1932, p. 241).
5. AMEUILLE et Mlle MALDAN. — Adénopathie médiastine chez l'adulte (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris* 16 juillet 1926, t. 2., p. 1322).
6. ANDERSON (D.-D.). — Pulmonary tuberculosis in a native population the developpement of resistance (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, t. XXI, 1928, p. 463)).
7. ANGIRANY. — Le rôle de la radiologie dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire (*Paris*, Masson, édit. 1930).
8. ARBORELIUS (M.). — Erythema nodosum bei erwachsenen Männern (*Acta Med. Scand.*, t. LXVI, 1927, p. 337).
9. — Erythema nodosum und Infections krankheiten (*Acta Med. Scand.*, t. LXVIII, 1928, p. 151-175).
10. — Klinische Studien uber die Tuberkuloseinfektion bei Erwachsenen, besonders mit Hinsicht auf das Vorkommen von Primärinfektionen (*Acta Soc. Medic. Suecanae*, t. LVI, 1930: Tirage à part de 96 p., 40 fig. Isaac Marcus Boktryckeri Aktiebolag, Stockholm 1930).

11. — Klinische Studien über die tuberkulose bei einer wenig oder gar nicht durchseuchten Bevölkerung (tirage à part de : *Ergebn. d. gesamten Tuberkuloseforschung*, t. IV, 46 p. avec 22 fig. G. Thieme, édit, Leipzig, 1932).
12. ARBORELIUS et AKERREN (Y.). — Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese der exsudativen Pleuritis (*Acta Med. Scand.*, t. LXVI, 1927, p. 61).
13. ARIMA (R.) et ISHIHARA (I.). — Epidemiologie der Tuberkulose in bisher tuberkulosefreien Gebieten von Japan (*Deutsche Med. Wochenschr.*, 27 janv. 1928, n° 4, p. 127-129).
14. ARLOING (F.) et DUFOURT (A.). — Contribution à la pathogénie de la typhobacillose pure ou accompagnée d'érythème nouveau. Présence de l'ultra-virus dans le sang (*Lyon Méd.*, t. 146, 1930, p. 87).
15. ARLOING (F.) et DUFOUR (A.). — Réflexions sur le cycle de l'infection tuberculeuse humaine (*La Presse Méd.*, n° 100, 14 déc. 1932, p. 1877).
16. ARMAND-DELILLE (P.). — La fièvre de tuberculisation et son diagnostic chez l'enfant (*Le Monde Méd.*, n° 642, 15 mars 1924, p. 217-225).
17. — La typhobacillose. Valeur diagnostique de son examen radiologique (*La Science Méd. Prat.*, 1^{er} jan. 1932, p. 2-8).
18. ARMAND-DELILLE (P.), LESTOCQUOY et VIBERT. — Etude critique de la sémiologie de l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse de l'enfant (*La Presse Méd.*, n° 78, 28 sept. 1929, p. 1262).
19. ARNOULD (E.). — La tuberculose chez les étudiants en médecine, les médecins et le personnel infirmier (*Rev. de Phtisiol. Méd. Soc.*, t. XIII, 1932, p. 630-664).
20. ARONSON (J.). — Incidence of tuberculous infection in some communities of the South (*Amer. Journ. Hyg.*, t. XIV, sept. 1931, p. 374 et *Amer. Rev. of Tuberc.*, t. XXVIII, n° 5, nov. 1933, p. 617-636).
21. ARONSSON (A.). — Ein Beitrag zur Kasuistik des Erythema nodosum (*Acta Med. Scand.*, t. LXI, 1925, p. 42).
22. ASCHOFF (L.). — Über den phthisischen Reinfekt der Lungen (*Klin. Wochenschr.*, 1^{er} jan. 1929, p. 1-6 et *Münch. Med. Woch.*, n° 9, 1931, p. 381).
23. ASSMAN (A.). — Ueber die infraklavikulären Lungeninfiltrationen (*Deutsche Med. Wochenschr.*, t. LIII, 1927, p. 781).

24. — Frühinfiltrat (*Zentralbl. f. innere Med.*, t. LIII, 1932, p. 450-466).
25. AZOULAY. — Contribution à l'étude radiologique de l'adénopathie tracheo-bronchique de l'enfant. (*Bull. Soc. Méd. de Dispensaire antituberc. de l'O.P.H.S. de la Seine*, 1^{er} mai 1930).
26. BACHMANN (W.). — Beziehungen zwischen den Resorptionsverhältnissen der Haut und der Tuberkulinreaktion (*Thèse Genève* 1933, Leemann, édit, Zurich).
27. BALLIN. — Der tuberkulöse Primärkomplex im Roent-Kindesalter (*Arch. f. Kinderheilk.*, t. LXXI, 1922, p. 125).
28. BARCHETTI (K.). — Zur Häufigkeit der Tuberkulose im Klindesalter (*Arch. f. Kinderheilk.*, t. LXXI, 1922, p. 180).
29. BAUM. — (F.). Die Tuberkulinreaktion im Roentgenbilde und ihre diagnostische Bedeutung bei Hilusdruesentuberkulose (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXIV, 1926, p. 673).
30. BEITZKE (H.). — Ueber Spätverkäsungen von Lymphdrüsen und über die Ranke'sche Stadieneinteilung. (*Zeitschr. f. Tub.*, t. XLVII, 1927, p. 449).
31. BELFRAGE (R.). — Quelques cas d'érythème noueux (*Acta Paed.*, t. IV, 1925, p. 183).
32. BELLIERE (L.). — Dépistage, contrôle, traitement et prophylaxie de la tuberculose parmi le personnel infirmier de l'Assistance publique, à Paris (*Thèse, Paris* 1932).
33. BERGERHOFF (W.). — Ueber Schwindsuchtsbefunde bei anatolischen Bauern (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. XII, 1922, p. 108).
34. BERNARD (Léon). — La tuberculose pulmonaire (*Paris*, Masson 1925).
35. — La typhobacillose (*Rev. Méd. Franc.*, juin 1930, pp. 585-591).
36. — Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaire (*Paris*, Masson 1931).
37. — Le dépistage de la tuberculose chez l'écolier (*Rev. de Phtisiol. méd. soc.*, t. XIII, n° 3, mai-juin 1932, p. 241-255).
38. — La position actuelle du problème diagnostic de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. (*Bull. Méd.*, n° 17, 24 avril 1926, p. 461).
39. — et LELONG (M.). — Généralisation du bacille

- de Koch dans l'organisme pendant la période ante-allergique de l'infection tuberculeuse du nourrisson (*Annales de Méd.* 1929, n° 4, t. XXV, p. 401-409).
40. — et DENOYELLE. — Etude statistique sur l'étiologie de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Rareté des contagions nouvelles. Importance de la contagion familiale (*Ann. de Méd.*, juin 1926, t. XIX, n° 6, p. 561-575).
41. — et VITRY. — La primo-infection tuberculeuse chez l'enfant d'âge scolaire. Méthode des cuti-réactions en série. Recherche des manifestations cliniques (*Ann. de Méd.* 1929, t. XXV, n° 4, p. 390-400).
42. — et PARAF (F.). — L'érythème noueux, manifestation de primo-infection tuberculeuse (*Ann. de Méd.* 1929, t. XXV, n° 4, p. 351-359).
43. — SALOMON (M.) et LELONG (M.). — Sur un cas de tuberculose de l'adulte à forme ganglionnaire (*Ann. de Méd.* 1927, t. XXII, n° 3, p. 249-259).
44. — LELONG (M.) et Mlle RENARD (G.). — Essai pathogénique sur les localisations de la tuberculose pulmonaire chronique (*Ann. de Méd.* 1927, n° 5, t. XXI, p. 353-366).
45. — LELONG (M.) et Mlle RENARD (G.). — La localisation périhilaire de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte (*Ann. de Méd.* 1927, t. XXI, n° 5, p. 366-380).
46. — DEBRÉ (R.) et BARON. — La fréquence du bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux (*Ann. de Méd.* 1914, n° 2, 217-250).
47. BESANÇON (F.) et BRAUN (P.). — Le stade anatomo-clinique précurseur de la phtisie chronique de l'adulte; la tramite initiale tuberculeuse (*La Presse Méd.* n° 105, 1^{er} déc. 1927, p. 1601-1604).
48. BESSAU (G.) et SCHWENKE (J.). — Über den diagnostischen und prognostischen Wert der Wiederholung lokaler Tuberculinreactionen (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. LXXIX, 1914, p. 123-139).
49. BLANCHE (C.). — Les débuts cliniques de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte (*Thèse Paris* 1927, Legrand, édit.).
50. BLAZY (C.). — La tuberculose des troupes sénégalaises (*Rev. de la Tub.*, 1925, n° 4, p. 461-487).

51. BLUMENBERG (W.). — Zur Spezifität der Tuberkulinreaction (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXI, 1925, p. 509).
52. BOQUET (A.). — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale. Surinfections exogènes et surinfections endogènes (*Ann. Institut Pasteur*, t. L, jan. 1933, p. 5-65).
53. — Bacillemie et virulence des tissus apparemment sains des cobayes tuberculeux (*C. R. Soc. Biol.* t. CIX, 1932, p. 1166).
54. BORELIUS (R.). — On the question of pleurisy and pulmonary tuberculosis (*Acta Med. Scand.*, t. LXXIX, 1933, n° 5-6, p. 391-425).
55. BORREL (A.). — Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires (*Ann. Institut Pasteur*, t. XXXIV, 1920, p. 105-148).
56. BOUYEYRON (A.). — Méthode pour amplifier les cuti-réactions à la tuberculine et pour prévenir les réactions à distance. (*Rev. de la Tub.*, t. XIII, juin 1932, p. 603).
57. BRAUNING. — Neue Lehren von dem Beginn der Tuberculose des Erwachsenen (*Münch. Med. Wochenschr.*, 3 fév. 1928, p. 245).
58. BROCK (J.). — Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Erythema nodosum im Kindesalter (*Münch. Med. Wochenschr.*, n. 28, 14 juill. 1933, p. 1087-1090).
59. BROcq (L.). — Quelques réflexions à propos de l'érythème noueux (*Bull. Med.*, 28 mai 1918, p. 227-230).
60. BROQUET (Ch.) et MORENAS (L.). — De la tuberculose pleuro-pulmonaire des noirs (*Rev. de la Tub.*, 1920, n° 2-3, p. 143).
61. BROUARDEL (G.) et ARNAUD (J.). — Ce que la tuberculose coûte chaque année à la France (*Rev. de Phtisiol. méd. soc.*, 1933 n° 2, p. 128).
62. BURCKHARDT. — Über häufigkeit und Ursache menschlicher Tuberculose auf Grund von etwa 1400 Sektionen (*Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten*, t. LIII, 1906, p. 136).
63. CAIN (A.) et HILLEMAND (P.). — La tuberculose de primo-infection chez l'adulte (*Ann. de Med.*, t. XIII, 1923, n° 1, p. 39-56).
64. — et OURY (P.). — Tuberculose de primo-infection chez l'adulte (*Rev. de la Tub.*, t. V, 1924, p. 261-268).

65. CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux (Paris, Masson, 3^e édit., 1928).
66. — Enquête sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les colonies françaises (*Ann. Institut Pasteur*, 1912, n^o 7, p. 497).
67. — Relations entre l'allergie tuberculinique et l'immunité dans la tuberculose (*La Presse Méd.*, n^o 73, 1932, p. 1382).
68. — La tuberculose est-elle vraiment contagieuse ? (*La Presse Méd.*, n^o 77, 25 sept. 1933, p. 1481-1484).
69. — Sur la vaccination B.C.G. par voie buccale chez les adolescents et les adultes non allergiques. Intérêt que présente cette méthode pour la prémunition du personnel sanitaire des établissements hospitaliers et des étudiants en médecine (*Ann. Institut Pasteur*, t. L, 1933, n^o 3, p. 289-298).
70. — et VALTIS. — Le virus tuberculeux (granulémie prébacillaire et bacilliose) (*Ann. Institut Pasteur*, t. XLIV, 1930, n^o 6, p. 629-658).
71. — et GUÉRIN (C.). — Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse (*Ann. Institut Pasteur*, 1906, n^o 8, p. 609, et n^o 5, p. 353).
72. — Tuberculinallergie und Tuberkulose-immunität (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LIII, 1929, p. 93).
73. CARLBORG (U.). — Vergleich zwischen dem roentgenologischen Hilusbilde bei Erythema nodosum der Kinder und der Intensität seiner klinischen Hauptsymptome (*Acta paed.*, t. VIII, 1923, p. 210).
74. CARLES (J.). — Fièvres menstruelles tuberculeuses. Typhobacilliose et sérum de Jousset (*Jour. de Méd. de Bordeaux*, 10 mai 1928, n^o 9, p. 327-330).
75. CAUSSADE (G.) et DOUMER (E.). — Typho-bacilliose avec érythème polymorphe et congestion pulmonaire aiguë tuberculeuse (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 juill. 1920, t. II, p. 987-992).
76. — Guérison absolue datant de neuf ans et demi d'une typho-bacilliose ayant évolué avec un érythème polymorphe (*Bull. et Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin 1929, p. 826-830).
77. CECCHINI. — La bacillémie dans la tuberculose (*Riv. di pat. e clin. della tub.*, 31 août 1927, p. 267).

78. CHABAUD. — Des stades précoces et du mécanisme initial de certaines tuberculoses de l'adulte (*Section d'Ét. scient. Tub.*, 9 mai 1931, in *Rev. de la Tub.* t. XII, oct. 1931, p. 946-957).
79. CHAPERON. — Artères pulmonaires et ombres hilaires normales (*Soc. Franç. d'électroth. et de radiol.*, oct. 1922).
80. CHAUFFARD (A.) et TROISIER (J.). — Erythème noueux expérimental par injection intradermique de tuberculine (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 janv. 1909, p. 7).
81. CHAUFFARD (A.) et GIRARD. — La réactivation tuberculinique de l'érythème noueux (*Bull. Acad. Méd.*, 18 fév. 1919, p. 182).
82. COLLIS (W. R. F.). — Erythema nodosum (*The British Med. Journ*, n° 3807, 23 déc. 1933, p. 1162-1165).
83. COMBY (J.). — L'érythème noueux chez les enfants (*Arch. de Méd. des Enfants*, t. XXVI, 1923, p. 329).
84. COSTANTINI. — La tuberculose du hile pulmonaire chez l'adulte (*Riv. di pat. e clin. della tub.*, 31 mai 1929, III^e année, f. 5, p. 394).
85. COULAUD (E.). — Recherches expérimentales sur le chancre d'inoculation pulmonaire du lapin (*Sect. d'Ét. scient. Tub.*, 10 juin 1933, in *Rev. de la Tub.*, oct. 1933, n° 8, p. 819-829).
86. COURCOUX (A.). — Quelques considérations pratiques à propos de la typhobacillose (*La Médecine*, t. XIII, 1932, n° 7, p. 337-345).
87. COURMONT (P.). — La bacillémie tuberculeuse. Rôle des bacilles nus de la tuberculose (*Bull. Acad. Méd.*, 24 oct. 1933, n° 33, p. 249).
88. — Erythème noueux et tuberculose (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 fév. 1930, in *Lyon Méd.*, t. CXLV, 20 avril 1930, p. 531).
89. — Le clavier sérologique dans le diagnostic et le pronostic de la tuberculose (*Journ. Méd. Franç.*, t. XXII, 1933, n° 5, p. 173).
90. COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Le pouvoir bactéricide du sérum et des liquides pleuraux sur le bacille de Koch (*Journ. Méd. Franç.* t. XXII, 1933, p. 164, et *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, 1926, p. 837).
91. CRONQUIST (J.). — Tuberkulinstudien bei Kindern (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. LXXXV, 1917, p. 1-40).

92. CROZAT. — Erythème noueux et tuberculose (*Thèse*, Lyon, 1914).
93. CUMMINS (L.). — Racial difference in susceptibility to tuberculosis (*Brith. Jour. Tuber.*, t. XIV, 1920, p. 160).
94. DAHL. — Décroissance faible de la mortalité tuberculeuse chez les jeunes adultes (*Acta Med. Scand.*, t. LXXX, n° 4-6, 1933, p. 323).
95. D'ARCY-HART. — De la valeur des réactions à la tuberculine et en particulier de l'intra-dermo-réaction chez l'homme (*Med. Research Council Spec. Report Series*, n. 164, Londres, Stationnary Office, 1932).
96. DE POTTER (F.). — Sur les propriétés antigènes et réactionnelles des tuberculines (*Arch. internat. de Pharmacodynamie*, t. XXXIII, fasc. 2, 1927, p. 115).
97. DEBRÉ (R.) et LAPLANE. — Etude clinique du début de la tuberculose humaine (*La Presse Méd.*, t. XXXII, 2 fév. 1924, p. 101-105).
98. DEBRÉ (R.), PARAF (J.) et DAUTREBANDE (L.). — La période antéallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye (*Ann. de Méd.*, t. IX, 1921, p. 443-462, et *Gaz. des Hôp.*, t. XCHI, 1920, p. 1129-1130).
99. DEBRÉ (R.) et JACQUET (P.). — Le début de la tuberculose humaine. La période antéallergique de la tuberculose. Pénétration silencieuse du bacille tuberculeux dans l'organisme du nourrisson (*Ann. de Méd.*, t. VII, n° 2, 1920, p. 122-138).
100. DEBRÉ (R.) et Mme PAPP (K.). — Sur la cuti-réaction tuberculinique au cours de la rougeole et de la rubéole (*C. R. Soc. Biol.*, t. VC, 1926, p. 29, et *Ann. de Méd.*, t. XIX, juin 1926, p. 576-586).
101. DEBRÉ (R.) et Mme MARTINY-GAGEY. — Sur l'étiologie de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. Les antécédents de 400 malades tuberculeux et non tuberculeux de l'hôpital Beaujon (*Rev. de la Tub.*, t. XIII, juin 1931, p. 705-724).
102. DEBRÉ (R.) et JOANNON (P.). — La forme floride de la tuberculose du nourrisson (*Ann. de Méd.*, t. XI, n° 4, 1922, p. 320-337).
103. DEBRÉ (R.) et RENARD (P.). — De la nécessité de radiographier le thorax des sujets atteints de l'érythème noueux (*Le Monde Méd.*, n° 815, 1^{er}-15 sept. 1932, p. 827-832).
104. DERRÉ (R.) et BONNET. — La surinfection tuberculeuse

- expérimentale. Immunité de surinfection, immunité de réinfection (*Journ. Méd. Franç.*, août 1922, p. 393).
105. DELHERM (L.) et CHAPERON (R.). — Etudes radiologiques du substratum anatomique des ombres hilaires normales (*Gaz. des Hôp.*, n° 52, 4 juill. 1922, p. 837-843).
106. DELHERM (L.), DUHEM (P. et CHAPERON (R.). — Les ombres hilaires normales et pathologiques sur quelques sujets vivants (*Bull. Soc. Radiol. Méd. de France*, n° 93, 14 nov. 1922, p. 224-230).
107. DELIENCOURT. — La part de la radiologie à la période dite initiale de la tuberculose pulmonaire de l'adulte (*Thèse*, Paris, 1929).
108. DIETL (K.). — Die chronische Lungentuberkulose im Kindesalter (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LX, 24-25, p. 325).
109. — Transitorische Hilusschatten bei tuberculinnegativen Kindern (*Wien. Klin. Wochenschr.*, n° 27, 1930, p. 840).
110. DUFOURT (A.). — Primo-infections et réinfections tuberculeuses chez l'enfant (*Jour. de Méd. de Lyon*, fév. 1931, p. 133).
111. — Les fièvres de primo-infection tuberculeuse chez l'enfant (*Science Méd. Prat.*, 1^{er} juin 1930, p. 364-371).
112. — et MARTIN (E.). — La typho-bacillose de Landouzy et sa pathogénie (*Jour. de Méd. de Lyon*, 20 fév. 1932, p. 123).
113. DUMAREST. — Sur le stade hilaire de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte (*Gaz. Méd. de France*, 15 fév. 1929, p. 3-5).
114. DUMAS (A.). — Adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse à marche rapide (*Lyon Médical*, t. CXXXVIII, avril 1919, p. 180-187).
115. DUPIRE (P.). — L'adénopathie trachéo-bronchique. Les aspects radiologiques des régions hilaires et médiastinales chez l'enfant (*Thèse*, Lille, 1931).
116. DURANDO-DURANTE. — L'érythème noueux chez les enfants (*La Pediatria*, 30 sept. 1912, n° 9, p. 677).
117. ECKERSTRÖM (S.). — Ueber Erythema nodosum und Pleuritis exsudativa in der Krankengeschichte der Lungentuberkulösen (*Acta Tuberc. Scand.*, t. VI, 1932, F. I, p. 78).

118. EDWARDS (H.). — Tuberculous dispensary practice in New-Haven (Connecticut (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVII, juin 1933, p. 611).
119. ELIASBERG (H.) Mlle et NEULAND (W.). — Die epituberkulöse infiltration der Lunge bei tuberkulösen Säuglingen und Kindern (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. XCIII, 1920, p. 88-97).
120. — Zur Klinik der épituberkulösen und gelantinösen Infiltraten der kindlichen Lunge (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. XCIV, 1921, p. 102-118).
121. ELLIOTT (J. A.). — The results of the intracutaneous Tuberculin Test in the Ontario Survey of school and pre-school children (*Tubercle*, déc. 1925, p. 122-134).
122. EMRYS-ROBERTS. — A case of erythema nodosum with note of blood cultures (*Journ. of Path. and Bact.*, t. XXIV, 1921, p. 477).
123. ENGEL (St.). — Pathologie und Radiologie der tuberkulösen tracheo-bronchialen lymphdrüsen (*Med. Klin.*, t. XXVII, 5 juil. 1929, p. 1039).
124. EPSTEIN (B.). — Die ersten klinischen Zeichen der erfolgten tuberkulösen Infektion (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXVIII, 1928, 5-6, p. 315).
125. — Der Beginn der Tuberkulose (die Inkubation) (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXI, 1926, p. 271-289).
126. — Zur Kenntnis des tuberkulösen Initialfiebers (*Monatschr. f. Kinderheilk.*, t. XXXVII, 1927, p. 436).
127. ERNBERG (H.). — Das Erythema nodosum, seine Natur und seine Bedeutung (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. VC, 1921, p. 1-42).
128. FAERBER et BODDIN. — Erythema nodosum und Tuberkulose (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CVI, 1924, p. 293).
129. FAME (F.). — Les voies de l'infection tuberculeuse exogène et ses sources (*Bull. Méd. de Leysin*, janv.-mars 1930).
130. FEER (E.). — Zur Aetiologie des Erythema nodosum (*Schweiz. Med. Woch.*, t. VII, 1926, p. 682).
131. FERGUSON (L.). — A study of the epidemiology of tuberculosis in a primitive people (*Edinburgh Med. Journ.*, t. XXXVI, 1929, p. 199).
133. FORNARA-NOVARA (P.). — Le problème de l'érythème nouveau (*Pediatrics*, t. XXXVIII, 1930, n° 19).
134. FRÖLICH (Th.). — Epituberkulöse Lungeninfiltraten als Folge einer Tuberkulinapplikation (*Acta Paed.*, t. XIII, 1932, p. 90).

135. FROMMEL (E.), SIERRO (A.) et BACHMANN (W.). — Allergie non spécifique à la tuberculine. Rapport entre le pouvoir de résorption de la peau et l'intradermo-réaction (*Presse Méd.*, n° 61, 2 août 1933, p. 1218).
136. GAMNA (C.). — Tuberculosa pulmonare evolutiva a forma di complesso primario in adulto, con esito in militare acuta (*Minerva Medica*, n° 35, 1^{er} sept. 1930, t. II, p. 299).
137. GEER (E. K.). — Tuberculosis among nurses (*Arch. Int. Med.*, janv. 1932, t. XLIX, p. 77, res. in *Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVI, 1932, p. 68).
138. GENDRON (A.). — Epidémie d'érythème noueux dans une famille de tuberculeux (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 mars 1920, t. XLIV, p. 475).
139. GENEVRIER (M.-J.). — Adénopathie médiastine tuberculeuse de l'adulte (*Sect. d'études scient. tub.*, 12 avril 1924, in *Rev. de la Tub.*, t. V, 1924, p. 406).
140. GERNEZ (Ch.). — La réaction de Vernes à la résorcine au cours des affections non tuberculeuses (*Paris Médical*, 24 oct. 1931, p. 345).
141. GERWIENER (H. F.). — Stadt und Land, ein Problem in der Statistik und Klinik der Lungentuberkulose (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. XLI, 1919, p. 242).
142. GHON (A.). — Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Erwachsenen (*Tuberkulose Fürsorgebl. ärzliche*, Beilage I, 1917).
143. — et ROMAN (B.). — Pathologisch-anatomische Studien über die Tuberkulose bei Säuglingen u. Kindern. Zugleich ein Beitrag z. Anatomie der lymphogenen Abflussbahnen der Lungen (*Math. Naturw. Klasse*, t. CXXII, 1913, p. 3).
- 143 b. — et KUDLICH. — Die Eintrittspforten der Infektion vom Standpunkt der pathologischen Anatomie (*Engel-Pirquet's Handbuch Kindertuberkulose*).
144. — et POTOTSCHNIG (G.). — Über den primären Lungenherd beim Erwachsenen nach initialer Kindheitsinfektion u. nach initialer Spätinfektion... (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. XLI, 1919, p. 103-123).
145. GIOVANNI. — Deux cas de typhobacillose par tuberculose des ganglions du hile (*Morgagni*, 7 oct. 1928).
146. GIRAUD (A.). — La localisation initiale de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose hilare (*La Presse Méd.*, n° 83, 16 oct. 1929, p. 1341-1344).

147. — et SEDAD (A.). — Les conceptions allemandes actuelles sur l'évolution générale de la tuberculose et sur la classification des formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire (*Rev. de la Tub.*, t. V, 1924, p. 1-45).
148. GRÉGOIRE (E.). — Signes radiologiques pulmonaires dans l'érythème noueux de l'enfant (*Thèse*, Paris, 1931).
- 148 b. GROSSER (P.) et KEILMANN (K.). — Zur Bemerkung diagnostischer Hautreaktionen bei Säuglingen (*Klin. Wochenschr.*, I, 1922, p. 2326).
149. GRÜBER (G.). — Bemerkungen über Phtise bei Senegalnegeren (*Zeitschr. f. Tub.*, t. XXXIII, 1920, p. 23).
150. GRÜNEBERG (Th.) et SÄUFERLIN (H.). — Modifications de la réaction épicutanée à la tuberculine par l'irradiation aux rayons ultra-violetts (*Klin. Woch.*, t. XII, n° 24, 17 juin 1933, res. in *Presse Méd.*, n° 102, 23 déc. 1933, p. 219).
151. GUEISSAZ (E.). — L'érythème noueux (*Thèse*, Lausanne, 1921).
152. GUENES et WEISSMANN. — Über die Häufigkeit der (inaktiven) Tuberkulose (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1918, p. 74).
153. GUÉRIN (P.). — Allergine de Jousset et floculation de Vernes (*Journ. des Prat.*, 24 janv. 1931, p. 49).
154. GUTMANN (R. A.). — Un cas d'érythème noueux avec présence de bacilles de Koch dans le sang circulant (*Paris Méd.*, mai 1927).
155. HAAHTI (H.). — Tuberkulosen bland de varnpliktige e Finland (*Nord. Mil. Med. Foren Forhandl.*, III, 1929).
156. HAMBRO (C.). — Erythema nodosum and tuberculosis of the lungs (*Acta Tuberc. Scand.*, t. III, 1927, p. 1-32).
157. HAMBURGER (F.). — Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit (*Münch. Med. Woch.*, 1920, p. 398).
158. — Die Leistungsfähigkeit der Tuberkulinreaktion (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. IIL, 1921, p. 219).
159. — et MAYRHOFER-GRÜNBÜHEL. — Über die Häufigkeit der Tuberkulose (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXIII, 1926, p. 778).
160. — Ist die Lungentuberkulose Erwachsener subprimär oder tertiär ? (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXXII, 1929, p. 205).

161. — et MONTI (R.). — Die Tuberkulosehäufigkeit im Kindesalter (*Münch. Med. Wochenschr.*, t. LVI, 1909, p. 449).
162. HARRINGTON (F. E.) et MYERS (J. A.). — Studies on tuberculosis in infancy and childhood (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XIV, 1926, p. 454).
163. HART (C.). — Pathologisch-anatomische Beobachtungen über die Tuberkulose am während des Krieges sezierenen Soldatenmaterials (*Zeitschr. f. Tub.*, t. XXXI, 1919, p. 129).
164. HECKSCHER (H.). — Über die Primärinfektion u. die Lungenschwindsucht bei Erwachsenen, erhellt durch die Untersuchungen über die Lungenschwindsucht unter den Wehrpflichtigen in Dänemark (*Acta Tub. Scand.*, t. V, 1931, p. 297-379).
165. HEILMANN. — Beitrag zum Studium des tuberkulösen Primäraffektes u. Reinfektes der Lungen bei 150 Sektionsbefunden (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LX, 1924, p. 183).
166. HEIMBECK (J.). — Tuberculosis incipiens (*Norsk mag. laegev.*, 1929, p. 18, et *Klin. Wochenschr.*, n° 26, 25 juin 1929, p. 1206-1208).
167. — Erythema nodosum tuberculosum (*Norsk mag. laegev.*, 1929, p. 566).
168. — Vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de B.C.G. chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval (Oslo, Norvège) (*Ann. Institut Pasteur*, t. XLIII, oct. 1929, p. 1229).
169. — Allergie de tuberculose et immunité contre la tuberculose (expériences avec vaccination B.G.G.) (*La Presse Méd.*, n° 28, 6 avril 1932, p. 528).
170. HEINEMANN (H.). — Beitrag zur Frage der Tuberculose in den Tropen (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXIV, 1926, p. 598).
171. HEISE et BROWN (Lawrason). — The intracutaneous reaction of the tuberculosis to glycerin bouillon and tuberculine (*Amer. Rev. of Tub.*, fév. 1923, p. 1084).
172. HERMAN (N. B.), BAETJER (F. H.) et DOULL (J. A.). — Tuberculous infection in medical students (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital* (Baltimore), t. LI, n° 1, juil. 1932, p. 41-55).

173. HETHERINGTON (H. W.), Mc PHEDRAN (M.), LANDIS (M.) et OPIE (E. L.). — Tuberculosis in medical students (*Transact. of the Assoc. of Amer. Physicians*, t. XLVI, 1931, p. 237-240).
174. HEWITT (E. S.) et CUTTS (R. E.). — The incidence of tuberculous infection among students of a Hight-school (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXV, avril 1932, p. 525-532).
175. HILDEBRANDT (W.). — Zur Aetiologie des Erythema nodosum (*Münch. Med. Wochenschr.*, 12 fév. 1907, n° 7, p. 310-313).
176. HOCKE (E.). — Seltene Vorkommnisse im Verlaufe der diagnostischen u. therapeutischen Anwendung des Tuberculins (*Zeitschr. f. Tuberc.*, t. XXXVIII, 1923, p. 346).
177. — Auftreten unspezifischer Eiweissanaphylaxie und heterogenetischer Tuberculinempfindlichkeit bei zwei diphteriekranken Kindern (*Med. Klin.*, t. XXV, n° 26, 28 juin 1929, p. 984-985).
178. HOLLO (J.). — Juvenile Tuberkuloseformen bei Erwachsenen (*Ergegn. d. ges. Med.*, t. III, 1922, p. 447).
179. HOLM (J.). — Ueber den Nachweiss der Tuberkelbazillämie (*Acta Tub. Scand.*, I, 1922, p. 94).
180. HUSTED (E.). — Om forekomsten af positivt tuberkulinreaktion (*Ugeskr. Laege*, II, 1928, p. 727).
181. ICKERT (F.). — Ueber Tuberkuloseformen in dünn besiedelten Gegenden Ostpreussens (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LVIII, 1930, p. 103).
182. JACOB (P.). — Considérations sur l'étiologie de la tuberculose. Le problème de l'hérédité et de la contagion (*Sem. des Hôp. de Paris*, 31 oct. 1933, n° 16, p. 546).
183. JACQUEROD. — La lobulite tuberculeuse, lésion primaire (*Ann. de Méd.*, t. XIX, 1926, n° 1, p. 58).
184. — Le « Fruhinfiltrat » et la notion française correspondante (*Rev. de la Tub.*, t. XIII, 1932, p. 37).
185. — La conception de Ranke et sa classification en trois stades de la tuberculose pulmonaire (*La Presse Méd.*, 2 avril 1932, n° 27, p. 509).
186. JEANNERET (R.) et FAME (F.) (Leysin). — A propos de la localisation radiologique des adénopathies trachéo-bronchiques (*Rev. de la Tub.*, t. XIII, 1932, n° 2, p. 146-153).
187. JEMMA (R.). — Le diagnostic de la tuberculose infantile (*Rev. de la Tub.*, t. IX, déc. 1928, n° 6, p. 813-843).

188. JOSEFSON (A.) et MALMGREN (G.). — On the initial exanthema and enanthema of tuberculosis (*Acta Med. Scand.*, suppl. XXVI, 1928, p. 196).
189. JOSEPHSEN (G.). — A propos de l'étiologie de l'érythème noueux (*Acta Med. Scand.*, t. LXXVIII, mai 1932, p. 42-49).
190. JOUSSET (A.). — Valeur diagnostique de la cuti-réaction tuberculinique chez l'adulte (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mai 1926, L., p. 834-837).
191. — L'adénopathie médiastine est la première localisation de la tuberculose (*La Presse Méd.*, n° 50, 22 juin 1927, p. 785-788).
192. — La valeur pratique de la flocculation de Vernes dans la tuberculose (*Arch. Inst. Prophylactique*, avril-juin 1932, p. 109).
193. KADRA RACHID PACHA. — Erythème noueux et tuberculose (*La Presse Méd.*, n° 34, 28 août 1926, p. 1095).
194. KAIRINKSCHTIS. — De quelques particularités de la tuberculose pulmonaire chez les citadins et les habitants des campagnes... (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LIV, 1929, n° 5, p. 427-432).
195. KLEINE (K.). — Beobachtungen über Tuberkulose unter den Eingeborenen im Innern Ostafrikas (*Deutsche Med. Wochenschr.*, n° 4, 24 janv. 1930, p. 130).
196. KOCH (H.). — Vollkommene Ausheilung einer Tuberkuloseinfektion (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1927, p. 73).
197. — Initialfieber der Tuberkulose (*Zeitschr. f. Kinderheilk.*, t. XIII, 1916, p. 89).
198. — Zur Aetiologie des Erythema nodosum (*Zeitschr., f. Kinderheilk.*, t. XL, 1925, p. 584).
199. KOESTER (Fr.). — Ueber die Rückbildungsfähigkeit grosser Lungeninfiltrierungen (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LXI, 1931, p. 22-27).
200. KONRAD (J.). — Ueber den Tuberkelbazillen-nachweis aus dem strömenden Blut (Methode Loewenstein) bei Hauterkrankungen (*Wien. Klin. Wochenschr.*, t. XLV, avril 1932, p. 430).
201. KOOPMANN (W.). — Die Ausbreitung der Tuberkulose in den Steppen der Kirgisen (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXVIII, 1928, p. 807).
202. KOVACS (F.). — Ueber fieberhafte zustände (*Wien. Klin. Wochenschr.*, t. XXVIII, 10 juil. 1930, p. 865-868).
203. KRAEMER (C.). — Gibt es eine Ausheilung der Tuberkulose? (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. IL, 1922, p. 239-272).

204. KRAUSE (P.) et GANTENBERG (R.). — Ueber den Wert der Allgemeinuntersuchungen der neu-immatrikulierten Studierenden, nach Erfahrungen an der Universität Münster (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LXV, 1932, p. 133).
205. KRISTENSON (A.). — Zur Keentnis der tuberkulösen Infektion bei Krankenpflegerinnen (*Acta Tuberc. Scand.*, 1933, I, p. 1-72).
206. KROGSGAARD (H. R.). — Etudes sur la réaction de Mantoux comparée avec les réactions de Moro et V. Pirquet (*Acta Paed.*, t. V, 1925-26, p. 103).
207. KUNDRATITZ (K.). — Zur Frage der Aetiologie des Erythema nodosum (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXIII, 1926, p. 155-183).
208. — Ueber das Erstexanthema der kindlichen Tuberkulose-infektion (*Wien. Klin. Wochenschr.*, t. XXXI, 1928, p. 921).
209. KUSS (G.). — De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine (*Thèse Paris*, 1898).
210. LAEDERICH et RICHET fils. — L'érhythème noueux bacillo-tuberculeux. (*Rev. de la Tub.*, 1920, p. 229).
211. LAGERGREN (Elsa). — Cases of erythema nodosum with negative tuberculin tests (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XIX, 1929, p. 447).
212. LANDAU (A.). — Erythema nodosum und rheumatische Affektionen. (*Acta Paed.*, t. VI, 1927, p. 402).
213. LANDOUZY (L.). — La typhobacilliose (*La Presse Méd.*, n° 86, 24 oct. 1908, p. 681. 6^e congrès internat. de la tub., Washington, 1908).
214. LANDOUZY (L.). — Erythème noueux et septicémie à bacilles de Koch (*La Presse Méd.*, 1913, p. 941).
215. LANDOUZY et LAEDERICH. — Sur une forme subaiguë de septicémie tuberculeuse avec déterminations pulmonaires, pleurales, cutanées (erythème polymorphe, noueux)... (*La Presse Méd.*, n° 61, 1908, p. 481).
216. LANGE (B.). — Die Epidemiologie der Tuberkulose (*Zentralbl. f. Bakt. Orig.*, 1932, p. 127, res. in *Rev. de Phtisiol.*, 1933, n° 3, p. 351).
217. — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung von Infektionsdosis, natürliche Resistenz u. erworbene Immunität für Entstehung u. Verlauf der Tuberkulose (*Zeitschr. f. Tub.*, t. LXI, juin-juil. 1931, p. 44-177).
218. LANGER. — Behandlung des tuberkulösen Primärkomplexes (*Deutsche Med. Woch.*, 16 mars 1928, p. 463).

219. LEDOUX (E.). — La pathogénie de l'érythème noueux (*Rev. de Méd.*, t. X, 1923, n° 6, p. 321-329).
220. LEES (H. D.). et MYERS (J. A.). — Tuberculosis infection among adults. (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXI, 1930, p. 532).
221. LÉGER (M.). — La séroflocculation de Vernes à la résorcine et la tuberculose (*Marseille Médical*, t. XII, 1930, p. 541).
222. LEMAIRE. — La tuberculose à Alger (*Rev. d'Hygiène*, 1931, p. 166).
223. LEMIERRE (A.), LÉON-KINDBERG (M.) et BERNARD (Et.). — Sur un cas de tuberculose de première infection chez un adulte (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XLVIII, 21 janv. 1924, p. 1582).
224. LEREBoullet (P.) et FAURE-Beaulieu (M.). — L'érythème noueux (*Paris Médic.*, déc. 1910, p. 55-66).
225. LESNÉ (E.), BOQUIEN (Y.) et GUILLAIN (P.). — Le pronostic éloigné de l'érythème noueux (*Arch. de Méd. des enfants*, janv. 1933, p. 21 (tirage à part)).
226. LESTOCQUOY et LEHMANN. — Etude radiologique et anatomique du médiastin. Contribution à l'étude de l'adénopathie trachéo-bronchique (*Journ. de Radiol. et d'Electroth.*, t. XIII, juin 1929, p. 337-343).
227. LEURET (E.) et PIECHAUD (F.). — Le hile pulmonaire point de départ fréquent des réviviscences de la tuberculose pulmonaire de l'adolescent et de l'adulte (*Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 17, 10 sept. 1928, p. 663-686).
228. LÉVY (R.). — La réaction de Vernes à la résorcine au cours de l'infection tuberculeuse. Evolution et période latente, vaccination par le B. C. G. (*Thèse Nancy*, 1929, Maloine, édit.).
229. LIEBERMEISTER (G.). — Pleuritis, Meningitis und Peritonitis in den verschiedenen Stadien der Tuberculose (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 1926, t. LXIV, p. 301).
230. LLOYD B. DICKEY. — Erythema nodosum and tuberculosis in children (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVI, 1932, p. 614).
231. LOEFFLER (W.). — Zur differenzialdiagnose der Sekundärinfiltrierungen (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXXIX, 1932, p. 566-576).
232. LOEWENSTEIN (E.). — La méthode d'hémoculture du virus tuberculeux et ses résultats (*Ann. Institut Pasteur*, t. L, fév. 1933, p. 161-166).

233. LOEWENSTEIN (E.). — La tuberculo-bacillémie vue par un bactériologiste (*Le Monde Méd.*, n° 822, 15 janv. 1933, p. 33).
- 233 b. LUNDE (S.). — The epidemiology of tuberculosis. Studies of the occurrence and modes of spreads of tuberculosis in a medical district in Norway (*Acta Tub. Scand.*, t. VII, f. 2, 1933, p. 97-232).
234. LUNDIUS (I.). — Apport à la question de la durée d'incubation de l'érythème noueux (*Acta Tub. Scand.*, t. IV, 1929, p. 256).
235. MAGENSEN. — Nouvelles recherches dans l'érythème noueux (*Acta Med. Scand.*, t. LXXX, n° 4-6, déc. 1933, p. 323).
236. MAHER (St.). — Tuberculosis among the american Indians (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XIV, p. 407).
237. MALLEIN. — L'érythème noueux (*Thèse Paris*, 1910).
238. MANTOUX (Ch.). — Intradermo-réaction de la tuberculine (*C. R. Acad. Sc.*, t. CXXXXVII, 1908, p. 355).
239. MARFAN (A.-B.). — Les enseignements de la cuti-réaction. L'immunité anti-tuberculeuse (*La Presse Méd.*, n° 102, 22 déc. 1923, p. 1069).
240. MASSINI (R.). — Ueber die Befunde von Spirochaeten bei Erythema nodosum (*Schweiz. Med. Wochenschr.*, II, 1921, p. 739).
241. MATTIL (S.-M.) et FINGER (F.). — Tuberculous infection in school-children as shown by the Pirquet-test (N° 25, *Ann. Meeting Nat. Tub. Assoc. Atlantic-City New-York*, 1929).
242. MAY (W.). — Die Stellung der Pleuritis in klinischen Bilde der Tuberkulose (*Zeitschr. f. Tub.*, t. L, 1928, p. 131).
243. MEERSSEMAN (F.), MAROT et LUMARET. — Un cas de primo-infection tuberculeuse chez l'adulte avec hémo-culture positive par la méthode de Loewenstein (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 28 juin 1932; in *Lyon Médical*, t. CL, n° 50, 1932, p. 662).
244. MERMILLOD. — De la nature de l'érythème noueux (*thèse Lyon*, 1932).
245. METCHNIKOFF (E.), BURNET (E.) et TARASSEVITCH. — Recherches sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les steppes des Kalmouks (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXV, 1911, p. 785).
246. MEULENGRACHT. — Morbidity from tuberculosis among nurses in training-school (*Hospital stidende*, t. LXXIII, 1930, p. 571).

247. MONTI (R.). — Ueber den diagnostischen Wert der intrakutanen Tuberkulinreaktion (*Wien. Med. Wochenschr.*, 1912, p. 447).
248. MOON et STRAUSS. — Erythema nodosum (*Arch. of Dermatology a. Syphil.*, t. XXVI, juill. 1932).
249. V. MORITZ (D.). — Erythema nodosum und Tuberkulinwirkung (*Arch. f. Kinderheilk.*, t. 93, 1931, p. 286-292).
250. MORO (E.). — Erythema nodosum und Tuberkulose (*Münch. Med. Wochenschr.*, t. LX, 1913, n° 21, p. 1142).
251. — Valeur pratique de la tuberculinisation percutanée au moyen d'onguent à la tuberculine (*La Presse Méd.*, n° 61, 1908, p. 484).
252. — et KELLER (W.). — Tuberkulöse Hautallergie nach intrakutaner Simultan impfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe (*Deutsche Med. Woch.*, t. LI, 1925, p. 1015 et 2118).
253. MYERS (J.-A.) et KERNKAMP (L.-M.). — Tuberculosis at teen age (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXI, 1930, p. 509-531).
254. — et WULFF (M.). — Eleven years observations on tuberculosis among university students (Minneapolis) (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVI, 1932, p. 530).
255. — et ANDERSON (H.-R.). — The significance of tuberculosis among the aged (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXI, 1930, p. 541-556).
256. NAEGELI. — Ueber Häufigkeit, Lokalisation, u. Ausheilung der Tuberkulose (*Virch. Arch.*, t. CLX, 1900, p. 426).
257. NEHRING (E.). — Verbreitung der Tuberkulose auf dem Lande (*Münch. Med. Woch.*, 7 avril 1922, p. 508).
- 257 b. NEUFELD. — The origin and dissemination of tuberculosis according to recent investigations (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XVI, 1926, p. 66).
258. NEULAND (W.). — Aetiologie und Prognose der serösen Pleuritis beim Kinde (*Klin. Wochenschr.*, t. I, 1922, p. 470).
259. NOBÉCOURT. — L'érythème noueux chez l'enfant (*Progrès Méd.*, n° 8, 25 fév. 1922, p. 87-90).
260. — Les fièvres tuberculeuses aiguës et la typho-bacilliose chez les enfants (*Le Monde Méd.*, n° 600, 1^{er} avril 1922, p. 213-225).

261. NOBEL (E.). — Ueber spezifische und unspezifische Hautreaktionen in ihrer beziehung zur Tuberkulose (*Extrapulm. Tub.*, 1926, p. 34).
262. — et ROSENBLUTH (A.). — Ueber unspezifische Hautreaktionen (*Zeitschr. f. Kinderheilk.*, t. XXXVIII, 1924, p. 564).
263. — et ROSEN. — Ueber unspezische Hautreaktionen nach Simultanimpfung (*Wien. Med. Woch.*, t. LXXV, 1925, p. 2810).
264. OPIE (E. L.). — Epidemiology of tuberculosis in negroes (*Tubercle*, fév. 1931, p. 207).
265. — The focal pulmonary tuberculosis of children and adults (*Journ. of Exper. Med.*, n. 25, 1917, p. 855).
- 265 b. — et ISAACS (E.). — Tuberculosis in Jamaica (*The Amer. Jour. of Hyg.*, t. XII, n. 1, juil. 1930, p. 1).
266. OTTOLENGHI (D.). — Milieu rural et tuberculose en Italie (*Rev. de Phtisiol. Méd. Soc.*, t. XIII, mars-avril 1932, p. 113).
267. PAGNIEZ (Ph.). — De la nature de l'érythème noueux (*La Presse Méd.*, n. 30, 1922, p. 149).
268. PAISSEAU (G.) et LAMBLING (A.). — Tuberculose de première infection chez l'adulte (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 oct. 1924, t. II, p. 1462).
269. — et OUMANSKY (V.). — Tuberculose ganglionnaire curable du cobaye (forme hypertrophique et forme suppurée) (*La Presse Méd.*, n. 10, 1^{er} fév. 1930, p. 147) (tirage à part).
270. — OUMANSKY (V.) et DUCAS. — Erythème noueux et tuberculose (*Bull. Soc. Pédiatrie de Paris*, t. XXVIII, 18 nov. 1930, p. 553-558).
271. PARAF (J.). — Cuti-réactions en série au cours de la seconde enfance (*Sect. d'ét. scient. tub.*, 10 mars 1932, in *Rev. de la Tub.*, t. IX, 1928, p. 426).
272. — et ABAZA (A.). — La bacillémie tuberculeuse et la méthode de Lœwenstein (*Rev. Crit. de Pathol. et de Thérapeut.*, t. III, 1932-33, p. 461-471, et *Ann. de Méd.*, t. XXXIV, n. 3, oct. 1933, p. 322).
273. PARISOT (J.) et SALEUR (M.). — L'infection tuberculeuse du jeune âge. Sa distribution dans les groupements familiaux (d'après 1.690 cuti-réactions à la tuberculine) (*Rev. d'Hyg.*, 1926, p. 945).
274. — Résultats de la vaccination de 443 jeunes sujets prémunis au B. C. G. (voie sous-cutanée) (*La Presse Méd.*, 29 janv. 1930, p. 129).

275. — — Erythèmes nouveaux familiaux et contaminations tuberculeuses (*Rev. de la Tub.*, fév. 1933, n. 2, p. 126).
276. — et LÉVY (G. et R.). — La réaction de Vernes à la résorcine au cours de la tuberculose pleuro-pulmonaire (*Rev. Méd. de l'Est*, t. LIX, n. 15-16 août 1931, p. 493-523).
277. PARROT. — Ganglions bronchiques et lésions pulmonaires chez les enfants (*C. R. Soc. Biol.*, 28 oct. 1876, p. 308).
278. PÉHU (M.) et BERTOYE (P.). — Sur la typho-bacillose de l'enfance (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 fév. 1930, p. 115-123).
279. PENNY (W. M.). — Erythema nodosum (*The Brit. Med. Journ.*, 25 juil. 1931, p. 146).
280. PÉREL (Mlle A.). — Les rapports de l'érythème nouveau avec la tuberculose. Essai pathogénique (*Thèse Paris*, 1909).
281. PEYRER (K.). — Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit u. mancher Tuberkulose-erkrankungen (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. ILVIII, 1921, p. 137).
282. PHÉLEBON (A.). — La primo-infection tuberculeuse est-elle toujours une maladie de l'enfance ? (*Bull. Acad. Méd.*, t. 97, 1927, p. 462 et *La Presse Méd.*, n. 75, 17 sept. 1927, p. 1131).
283. PHILIBERT (A.). — La bacillémie tuberculeuse et la culture du sang (*Gaz. Hôp.*, n. 38, 11 mai 1932, p. 701).
284. PHILIPSON (J.). — The occurrence of tubercle bacilli in the gastric lavage from 110 consecutive cases of erythema nodosum (*Acta Paediatrica*, t. XIII, 1932, p. 393).
285. PIC (A.). — Erythème nouveau, érythème polymorphe et tuberculose (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 fév. 1930, in *Lyon Médical*, t. CXLV, 20 avril 1930, p. 528).
286. v. PRIQUET (C.). — Allergie des Lebensalters (*Wien. Klin. Woch.*, n. 3, 17 janv. 1929, p. 65-67).
- 286 b. — Allergie (*Ergebn. Inn. Med.*, t. V, 1910, p. 459).
287. PLANNER-WILDINGHOF. — Tuberculose-Epidemie in Sibirien (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. XLVII, 1921, p. 212).
288. POIX (G.) et THOYER (G.). — Typho-bacillose et tuberculose ganglio-pulmonaire (*Ann. de Méd.*, t. XXXIV, oct. 1933, n. 3, p. 277-292).
289. POLLAK (R.). — Erythema nodosum und Tuberculose (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1912, n. 32, p. 1223).

290. PONS. — Erythème noueux et tuberculose (*Thèse Lyon*, 1905).
291. PONTANO (T.). — La sindrome clinica di tifobacillosi per tubercolosi dell'ilo nell'adolescente (*Il Policlinico*, t. XXXV-M, 1^{er} janv. 1928, p. 1-16).
292. POPPER (M.) et RAILEANU (C.). — L'allergie cutanée au filtrat tuberculeux (*La Presse Méd.*, n. 53, 5 juil. 1933, p. 1064).
293. PRINGSHEIM. — Ueber den diagnostischen u. prognostischen Wert der Wiederholung lokaler Tuberkulinreaktionen beim Erwachsenen (*Munch. Med. Wochenschr.*, 7 avril 1914, p. 757).
294. RAGONNET (P.). — Polymorphisme évolutif de l'érythème noueux tuberculeux (*Thèse Paris*, 1924).
295. RANKE (K. E.). — Primäre, sekundäre und tertiäre Tuberkulose des Menschen (*Münch. Med. Wochenschr.*, n. 10, 1917, p. 305).
- 295 b. — Die Tuberkulose der verschiedenen Lebensalter (*Münch. Med. Woch.*, 1913, p. 2153).
296. RAPPAPORT (I.) et ELLISON (R. J.). — A case of Primary complex in an Adult with Focal Tuberculin Reaction in the Tracheobronchial Lymph-nodes (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XVI, 1927, p. 256).
297. RATHBUN (A.). — Tuberculosis among high-school students (*The Journ. of Outdoor Life*, t. XXIV, janv. 1927, 9).
298. RAVINA (A.). — La typho-bacillose (*La Presse Méd.*, 24 juil. 1929, p. 960-962).
299. REDEKER (F.). — Ueber die Primärintfiltrierung (*Zeitschr. f. Tub.*, t. XL, 1926, p. 1).
300. RENARD (Mlle G.). — La localisation périhilaire de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte (*Thèse Paris*, 1928).
301. RIBADEAU-DUMAS. — Le tubercule d'inoculation pulmonaire infantile et son évolution (*Rev. de la Tub.*, t. I, 3^e série, 1920, p. 27-35).
302. — Les réactions pérituberculeuses du poumon de l'enfant (*Gaz. Hôp.*, t. XCIII, 1920, p. 551).
303. — DEBRÉ (R.) et ROLLAND. — La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, p. 789-807).
304. RICHMOND (L.). — Erythema nodosum and tuberculosis (*Newcastle Med. Jour.*, t. XII, juil. 1932, p. 154).
305. RIST (E.). — La tuberculose (*Paris, Collin*, 1928).

306. RIST et AMEUILLE. — Le type adulte de l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, p. 661).
307. — et LÉVESQUE (J.). — Contribution à l'étude du diagnostic et du pronostic de la tuberculose pulmonaire de primo-inoculation chez l'enfant (*Rev. Franc. de Pédiatrie*, t. V, n. 3, 1928, p. 271-317).
308. — Dépistage et contrôle de la tuberculose parmi le personnel infirmier des hôpitaux de Paris (*Rev. de Phtisiol. méd. soc.*, mars-avril 1925, t. VI, n. 2, p. 80-100).
309. — et SIMON (M.). — Contribution à l'étude de la contagion tuberculeuse chez les infirmières (*La Presse Méd.*, n. 83, 18 oct. 1933, p. 1601).
310. — et JACOB (P.). — Erythème scarlatiniforme post-tuberculinique (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 mars 1924, p. 307).
- 310 b. — Discussion de la communication de J. Paraf : Cuti-réactions au cours de la deuxième enfance (*Sect. d'ét. scient. tub.*, 10 mars 1928, in *Rev. Tub.*, t. IX, 1928, p. 426).
311. RODHAIN (J.). — Rapport sur la tuberculose humaine au Congo belge (*Rev. belge de Tub.*, t. XCIII, 1927, p. 255 et *Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, t. VIII, 1928, p. 101).
312. RÖMINGER (E.). — Zur Klinik der tuberkulösen Erstinfektion im Kindesalter (*Zeitschr. f. Tub.*, t. L, 1928, p. 113).
313. RONZONI (G.). — La contagion de la tuberculose chez l'adulte (*Rev. de Phtisiol. Méd. Soc.*, t. VII, n. 5, 1926, p. 333-380).
314. ROSS (E. L.). — Tuberculosis in nurses (*Canad. Med. Ass. Journ.*, t. XXII, 1930, p. 347-354).
315. ROUBIER (Ch.). — Les formes cliniques de la tuberculose thoracique chez les troupes exotiques importées en France pendant la guerre (*Gaz. Hôp.*, t. XIII, 1920, p. 1333).
316. ROYER. — Adénopathie trachéo-bronchique et cuti-réaction à la tuberculine (*Thèse Paris*, 1922).
317. RUSSEW (R.). — Ueber Septikämie bei Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Reinzüchtung von Tuberkelbazillen aus dem Blute (méthode Lœwensstein) (*Tirage à part de: Wien. Arch. f. Inn. Med.*, t. XX, n. 2, 1930, 48 p.).

318. SAENZ (A.). — Nouvelles recherches sur la bacillémie tuberculeuse. Leur signification clinique (*La Presse Méd.*, n. 97, 6 déc. 1933, p. 1960).
319. — CHEVALLIER (P.), LÉVY-BRUHL et COSTIL (L.). — Sur la présence du bacille de Koch virulent dans les lésions cutanées et dans le sang d'une malade en plein accès d'érythème noueux (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, mars 1933, n. 10, p. 951).
320. SANCTIS-MONALDI (T. de). — Influence d'une infection aiguë surajoutée sur la bacillémie tuberculeuse (*C. R. Soc. Biol.*, t. CX, 4 juin 1932, p. 378).
321. SAXL (O.). — Beitrag zur Aetiologie des Erythema nodosum (*Arch. f. Kinderheilk.*, t. XCII, 1931, p. 295).
322. SCHACHTER (Bucarest). — L'érythème noueux et son importance pour le médecin d'enfants (*Journ. de Méd. de Lyon*, 1932, p. 677).
323. SCHEEL (O.). — Note sur les rapports entre la primo-infection et les manifestations cliniques de la tuberculose (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XLIII, 1929, p. 394).
324. — Les causes de la régression de la tuberculose (*Acta Med. Scand.*, t. LXXVII, 1931, p. 276).
325. — SCHULTZ (R.), HANDT et SKAAR (T.). — Cutiréactions tuberculiniques et vaccination par injection de B. C. G. en Trysil (Norvège), 1927-1929 (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XLIV, 1930, p. 38).
326. — et FÖIEN (Th.). — Pleurésies et tuberculoses consécutives aux pleurésies (*Acta Med. Scand.*, t. LXVIII, 1928, p. 5-18).
327. SCHULMANN (E.). — Etat actuel de nos connaissances sur la nature de l'érythème noueux (*Rev. Franç. de Derm. et Vénérol.*, 1927, p. 225).
328. SCHÜRMANN (P.). — Der primärkomplex Ranke's unter den anatomischen Erscheinungsformen der Tuberculose (*Virch. Arch. f. Path. Anat.*, t. CCIX, 1926, p. 664).
329. SELTER (H.). — Die tuberkulöse Durchseuchung der städtischen Bevölkerung und ihre Bedeutung für die Tuberkulosebekämpfung (*Deutsche Med. Wochenschr.*, t. XLVII, 1921, p. 117).
330. — et BLUMENBERG (W.). — Nochmals zur Spezifität der Tuberkulinreaktion (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXVI, 1927, p. 105).
331. SERGENT (E.). — Conditions pathogéniques et processus anatomo-cliniques des réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte (*Bruxelles Médical*, 2 fév. 1930, I, p. 368).

332. — Réactivation des foyers tuberculeux latents et bacilles de Koch « de sortie » (*Bull. Acad. de Méd.*, t. CVII, 31 mai 1932, p. 721-726).
333. — La bacillémie tuberculeuse et les bacilles de Koch « de sortie » vus par un clinicien (*Le Monde Méd.*, n. 816, 1^{er} oct. 1932, p. 859-867).
334. — La périlobulite tuberculeuse (*La Presse Méd.*, n. 41, 4322 et 29 mai 1929, p. 665 et 697).
335. — et GOUIN (Mme F.). — La tuberculose et la désertion des campagnes (*Rev. de Phtisiol. méd. soc.*, t. X, mai-juin 1929, p. 209).
336. — BORDET, DURAND et COUVREUX. — Exploration radiologique de l'appareil respiratoire (*Paris, Masson*, 1931).
337. — DURAND (H.), GASPARD (I.) et MARCOUX (H.). — La bacillémie tuberculeuse étudiée par l'hémoculture selon la méthode de Lœwenstein (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, n. 40, 17 déc. 1932, p. 980-982).
338. SERGENT (E.), COTTENOT et DURAND. — Tuberculose ganglio-pulmonaire avec volumineuses adénopathies trachéobronchiques chez l'adulte jeune (*Sect. d'ét. scient. tub.*, 1^{er} mars 1924, in *Rev. de la Tub.*, juin 1924, p. 386).
339. SEYNAT (G.). — La tuberculose chez les étudiants en médecine (*Thèse Bordeaux*, 1928).
340. SHIPMANN (S. J.) et DAVIS (E. A.). — Tuberculosis and tuberculous infection among nurses (*Amer. Rev. of Tub.*, mai 1933, p. 474).
341. SILBERSCHMIDT (P.). — Zur Prognose und tuberkulösen Aetiologie der serösen Pleuritis (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LX, 1925, p. 128).
342. SIMON (Marie). — Contribution à l'étude de la contagion de la tuberculose chez l'adulte (*Thèse Paris*, 1933).
343. SIMON (G.). — Zur Klinik des primären Komplexes (Ranke) (*Zeitschr. f. Tub.*, t. XXXIV, 1921, n. 5, p. 345).
344. SLATER (S. A.). — The results of Pirquet tuberculin tests on 1.654 children in a rural community in Minnesota (*Amer. Rev. of Tub.*, t. X, 1924, p. 299).
345. SÖDERSTRÖM (H. J.). — Studien über die Tuberkulose bei Helsingforscher Kinder (*Acta Paed.*, t. XIII, 1932, p. 432).
346. SOPER (W. B.) et WILSON (J. L.). — The detection of pulm. tuberculosis in 3.000 students entering Yale University (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVI, 1932, p. 548).

347. STEIDL (J.). — Tuberculosis among medical Students (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVI, juil. 1932, p. 98-103).
348. STEINERT (R.). — Die Pleuritis in den verschiedenen Stadien der Tuberkulose (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXIV, 1926, p. 303).
349. STOLOFF (E. G.). — Primary infection in tuberculosis (*Amer. Journ. Dis. Children*, t. XXXIII, mars 1927, p. 363).
350. SVEDENIUS (G.). — Untersuchungen über die Frequenz tuberkulöser Infektion unter Koloniekindern im Alter von 5 bis 14 Jahren (*Acta Paed.*, t. XIII, 1932, p. 429).
351. SWEANY (H. C.). — Studies on the pathogenesis of primary tuberculous. Infection. The regressive lesions. Tendencies in adult primary tuberculous infection (*Amer. Rev. of Tub.*, t. XXVII, juin 1933, p. 559).
352. SYMES (O.). — Erythma nodosum; an acute specific fever (*Brith. Med. Journ.*, II, 5 nov. 1921, p. 741).
353. TACHAU (P.). — Zur Aetiologie des Erythema nodosum (*Extrapulm. Tuberc.*, t. II, 1927, p. 1).
354. THÖNI (I.) et THAYSSSEN (A.). — Experimentelle Untersuchungen zur Feststellung der Mindestzahl von Bazillen die beim Meerschweinchen noch Tuberkulose hervorruft (*Zentralbl. f. Bakteriologie*, t. LXXVII, 1916, p. 308).
- 354 b. THORBERG (H.) et HOLM (M.). — Pirquet undersogelser i en landbefolkning (*Ugeskr. Laege*, t. XCII, 1930, p. 153).
355. TILMANT. — La séroflocculation de Vernes à la résorcine et la sédimentation des hématies dans les tuberculoses (*Bull. Soc. Méd. de Paris*, 1929, p. 187).
356. TIXIER (L.). — Les formes cliniques, le diagnostic et le traitement de la typho-bacillose (*Le Monde Méd.*, n. 673, 1^{er} sept. 1925, p. 665-678).
357. TRÉMOLIÈRES. — L'érythème noueux (*Rev. de Méd.*, 1919, p. 755).
358. TROSIER (J.). — La nature de l'érythème noueux (*Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, t. XCIII, 10 nov. 1922, p. 784-792).
359. — DEVELAY (S.) et WEISS-ROUDINESCO (J.). — Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le B. C. G. (*La Presse Méd.*, n. 9, 30 janv. 1929) (tirage à part).
360. — et MONNEROT-DUMAINE. — Les limites de la spécificité de la cuti-réaction tuberculinique (*Rev. de la Tub.*, avril 1930, p. 425).

361. — BOQUIEN (Y.) et DE SANCTIS-MONALDI (T.). — Typho-bacilliose provoquée chez un adulte par l'injection intraveineuse de doses massives de B. C. G. Réactions biologiques. Guérison (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juin 1931, n. 23, p. 1215).
362. — BOQUIEN (Y.). — Etiologie et pathogénie de l'érythème noueux (*Rev. Crit. de Path. et de Thérapeut.*, t. II, n. 9, déc. 1930, p. 395-406).
363. — et DE SANCTIS-MONALDI. — Bacillémies tuberculeuses au cours d'infections aiguës non tuberculeuses (*La Presse Méd.*, n. 96, 1932, p. 1799-1801).
364. — Typho-bacilliose expérimentale du singe et de l'homme (*Ann. Inst. Pasteur*, t. LI, août 1933, p. 184).
365. — BARIÉTY (M.), DE SANCTIS-MONALDI (T.) et NICO (P.). — Primo-infection tuberculeuse de l'adulte. Quatre cas de typho-bacilliose bénigne avec érythème noueux et complexe primaire radiologique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 nov. 1933, p. 1302-1309).
366. TROISIER (J.) et BARIÉTY (M.). — Primo-infection tuberculeuse de l'adulte. Conséquences prophylactiques et sociales (*Bull. Acad. Méd.*, t. CX, n. 38, 28 nov. 1933, p. 584).
367. — BARIÉTY (M.) et NICO (P.). — Résultats comparatifs de l'intradermo-réaction tuberculinique et du test d'Aldrich chez des malades atteints d'affections chroniques (*C. R. Soc. Biol.*, 18 nov. 1933, n. 35, t. CXIV, p. 900).
368. — BARIÉTY (M.), DE SANCTIS-MONALDI (T.) et NICO (P.). — La primo-infection tuberculeuse de l'adulte. Ses fondements anatomiques et biologiques, ses formes cliniques : la typho-bacilliose « bénigne » avec érythème noueux. Ses conséquences prophylactiques et sociales (*Annales de Méd.*, à paraître).
369. UFFENHEIMER (A.). — Das Erstexanthem der kindlichen Tuberkuloseinfektion (*Münch. Med. Wochenschr.*, n. 13, 1^{er} avril 1927, p. 535).
370. UKIL (A. C.). — Note sur l'épidémiologie et la pathologie de la tuberculose dans l'Inde (*Tubercle*, mars 1931, p. 244-250).
371. USTVEDT (H. J.). — Etude des réactions obtenues avec la tuberculine (*Rev. Tub.*, t. XIII, fév. 1932, p. 121-145).
372. VALTIS (J.). — Le virus tuberculeux (*Paris, Masson*, 1933).

373. VERNES (A.). — Courbes de floculation et tuberculose (*Publ. de l'Inst. Prophylact.*, fasc. IV). Etude sur la sérologie de la tuberculose (*Paris, Maloine*, 1926).
374. VORIES (R. E.). — Incidence of tuberculous infection in children from rural districts (*Amer. Journ. of Publ. Health*, t. XVIII, 1928, p. 1006).
375. VOYER (P.). — De la nature bacillaire de l'érythème noueux (*Thèse Paris*, 1900).
376. WALLGREN (A.). — Considérations sur l'érythème noueux (*Acta Paed.*, t. V, 1925-26, p. 225).
377. — Epidemisches Auftreten von Erythema nodosum (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LIII, 1922, p. 143).
378. — Sur la valeur diagnostique de l'érythème noueux (*Rev. Franç. de Pédiatrie*, t. V, 1929, p. 749).
379. — Initial fever in tuberculosis (*Amer. Journ. Dis. Children*, t. XXXVI, 1928, p. 702).
380. — Erythème noueux et lymphome tuberculeux du cou (*Acta Tub. Scand.*, t. II, 1927, p. 353).
381. — Erythema nodosum bei extrathorakaler Primärtuberkulose (*Acta Paed.*, t. XIII, 1932, p. 465).
- 381 bis — Eine Schul-Endemie von Erythema nodosum. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXVIII, 1927, p. 313-328).
382. WATT (J. A.) et STUBBS (E.). — Two cases of erythema nodosum, with tuberculous bacillaemia (*Brit. Med. Journ.*, 8 mars 1924, p. 422).
383. WEEBERS (W. P. J. A.). — De resorcinereactif van A. Vernes (*Thèse, Leyde*, 1932).
384. WEFRING. — Sur la vaccination des adultes par le B. C. G. (*Bull. mens. Off. Internat. Hyg. Publ.*, t. XXIV, 1932, p. 1640).
385. WESSELY. — Pathogenese und Therapie der phlyctänulären Augenerkrankungen (*Jahreskurse f. artztl. Fortbildung*, nov. 1919).
386. WESTERGREN (A.). — Die Senkungsreaktion (*Ergebn. Inn. Med.*, t. XXVI, 1924, p. 577-732).
387. WIDOWITZ (P.). — Ueber das subprimäre Stadium der Tuberculose und dessen praktische Bedeutung (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LVII, 1924, p. 58).
388. WIGNIOLLE. — La tuberculose ganglio-hilaire de l'adolescent et de l'adulte (*Journ. des Sciences Méd. de*

- Lille*, 31 août 1930). — La tuberculose hilaire... (*Thèse Lille*, 1928).
389. WILCOCKS. — Tuberculous problem in East Africa (*East African Med. Journ.*, t. IX, 1932, p. 88).
390. ZELEWSKA-DEZYNA. — Etudes sur les réactions tuberculiniques chez les écoliers de Poznan (*Gruzlica*, n. 5, 1932, p. 522) res. in *Rev. de Phtisiol.*, 1933).
391. ZIELER (K.) et HAMEL (J.). — Zur Spezifität der Tuberkulinreaktion (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, t. LXIII, 1926, p. 991).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

I. — <i>L'Evolution générale de l'infection bacillaire</i> ..	13
Classifications	16
La lésion initiale	19
Historique.	19
Description anatomique	21
Aspects radiologiques	23
II. — <i>La Propagation de l'infection bacillaire :</i>	
A) Les méthodes d'investigation	27
L'anatomie pathologique	27
La tuberculine	28
B) Les Résultats : Index de tuberculisation	38

DEUXIEME PARTIE

ETUDE (CLINIQUE) DE LA PRIMO-INFECTION

A) <i>Etudes classiques.</i> — L'infection bacillaire dans les races primitives	56
L'expérience de la guerre	59
B) <i>Etudes récentes.</i> — La primo-infection de l'adulte blanc de nos contrées	63
Les formes cliniques	69
Forme avec Pleurésie	72
Forme avec Typhobacillose pure	75
Forme av. <i>Typhobacillose accompagnée d'E. N.</i>	

I. — <i>Historique et nature de l'E. N.</i>	82
II. — <i>Liens rattachant l'E. N. à la primo- infection tuberculeuse</i>	
Le terrain	93
Les réactions à la tuberculine	95
La radiologie	98
Les faits histo-bactériologiques	100
La bacillémie tuberculeuse	102
Autres épreuves physico-biologiques	109
III. — <i>Pronostic de l'E. N. tuberculeux</i>	116
Pronostic de la primo-infection tub. dans l'ensemble	121
IV. — <i>Diagnostic de la primo-infection</i>	122
V. — <i>Considérations thérapeutiques</i>	129
VI. — <i>Essai d'interprétation de la différence de comportement du noir d'Afrique et de l'adulte de nos pays. Immunité de sélection</i>	132
<i>Intérêt pratique de la notion de primo-Infection tuberculeuse de l'adulte : Sanctions hygiéno-sociales</i>	134
La vaccination par le B. C. G.	141

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS	147
COMMENTAIRES	177
CONCLUSIONS	187
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	191
TABLE	219



BOÛC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS - ÉDITEURS 00 00

42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



